UNIVERSITE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

ANNEE 1971 N° 3

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PAR MONSIEUR GELIN GILLES

NE LE : 15 OCTOBRE 1940

.E.H.P.

PRESENTEE ET SOUTENUE LE :

CARDIOPATHIES CONGENITALES ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES.

A PROPOS DE SIX REMANIEMENTS PARTICULIERS.

PRESIDENT DE THÈSE : Professeur P. ROYER.

FACULTE DE MEDECINE UNIVERSITE PARIS V NECKER-ENFANTS MALADES

Année I970

T H E S E pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'état)

par

GELIN GILLES
Né le I5 octobre I940, à JOUARRE (Seine et Marne)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CARDIOPATHIES CONGENITALES ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES.
A PROPOS DE SIX REMANIEMENTS PARTICULIERS.

Président de Thèse : P. ROYER, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents.

Qu'ils soient ici remerciés de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A Monsieur le Professeur P. ROYER
Professeur à la faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
En témoignage de notre reconnaissance
respectueuse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543511_0010

A Monsieur le Docteur J. NOUAILLE
Médecin des Hôpitaux de Paris

Chef du Service de Cardiologie
Infantile de BICETRE.
En remerciement de sa bienveillance

Au Docteur M. GAUTIER
Assistant des Hôpitaux de Paris
Maître de Recherche à l'INSERM

qui nous a donné l'idée de cette thèse,
et guidé au cours de ce travail.

Son sens de l'humain et sa rigueur
intellectuelle nous ont beaucoup apporté.

Qu'elle trouve ici notre reconnaissance
et l'expression de notre respectueux
attachement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux:

Professeur J. BARBIZET.
Professeur H. FISCHGOLD.
Professeur Agrégé J.P. BADER.
Professeur Agrégé H.P. CATHALA.
Professeur Agrégé J. RISTELHUEBER.
Docteur L. DAVID.
Docteur B. JEHIEL.
Docteur G. SEE.

Aux Docteurs

Y. DAGONET
R. BADROUILLARD

Avec mon amical souvenir.

Tous les caryotypes étudiés ici ont été
réalisés par Madame HUGON, technicienne
dans le laboratoire du Docteur Marthe GAUTIER
I.N.S.E.R.M. unité 56, Hôpital [illegible].

DES CAUSES DES MONSTRES

Les causes des monstres sont plusieurs.

La première est la gloire de Dieu.

La seconde, son ire.

La troisième, la trop grande quantité de semence.

La quatrième, la trop petite quantité.

La cinquième, l'imagination.

La sixième, l'angustie ou petitesse de la matrice.

La septième, l'assiette indécente de la mère, lorsque, étant grosse, elle s'est tenue trop longuement assise les cuisses croisées ou serrées contre le ventre.

La huitième, par chute ou coups donnés contre le ventre de la mère étant grosse d'enfant.

La neuvième, par maladies héréditaires ou accidentelles.

La dixième, par pourriture ou corruption de la semence.

La onzième, par mixtion ou mélange de semences.

La douzième, par l'artifice de méchants gueux de l'Hôtel-

La treizième, par les démons ou les diables.

AMBROISE PARE

(Des monstres, des prodiges, des voyages.)

INTRODUCTION

Comme l'indique son titre,cette thèse veut envisager les rapports qui peuvent exister entre certaines cardiopathies congénitales et certaines aberrations chromosomiques.Ce travail n'a pas la prétention de faire le tour de tous les vastes problèmes que soulèvent actuellement la cardiologie infantile d'une part,la génétique humaine de l'autre,mais seulement de les évoquer.Nous avons voulu tenter de comparer certaines observations publiées tant en France qu'à l'étranger,avec six observations nouvelles étudiées à l'Hôpital PARROT,à Bicêtre,dans le service de cardiologie infantile du Dr. NOUAILLE.

Dans ces observations,nous n'avons retenu que les anomalies du caryotype encore mal connues et pas encore classables dans un groupe d'anomalies déjà bien explorées,telles que trisomies,délétions dysgonosomies,etc....

Ces six observations ont été isolées en étudiant 80 caryotypes pratiqués parmi les 800 enfants hospitalisés dans le service entre 1968 et 1969.Ces caryotypes,pour des raisons matérielles de réalisation,ont été effectués selon deux critères:

- tout d'abord,les sujets sont tous des nourrissons porteurs d'une malformation cardiaque confirmée cliniquement ou para-cliniquement;

-d'autre part,ces nourrissons présentaient un ensemble polymalformatif,ou seulement un aspect dysmorphique évident.

Ce dernier critère est très arbitraire.Les résultats apportés ne peuvent,et ne veulent avoir,aucune valeur théorique,ni statistique.Ils ne sont que des points de repère parmi tant d'autres dans ce domaine encore jeune qu'est la génétique humaine.

Alors que de remarquables progrès ont été réalisés durant les dernières décennies sur la manière de diagnostiquer et de traiter chirurgicalement les cardiopathies congénitales, peu de progrès ont été faits, par contre, pour en comprendre les causes. On a fondé ses espoirs de compréhension sur la notion d'environnement (avec les idées du XIXème siècle), puis d'action génique avec l'ère des chercheurs sur l'hérédité, et enfin de leur interaction, voire de leur association. Finalement, les renseignements glanés, sans pour autant être négligeables, n'en sont pas moins peu utilisables actuellement.

On se trouve en effet devant une constellation de faits, de descriptions, qui par leur diversité et par leur dispersion ne permettent pas de formuler des théories précises sur le déterminisme des malformations cardiaques en particulier, des malformations humaines en général. L'histochimie au niveau moléculaire d'une part, les ordinateurs d'autre part, nous permettront-ils de comprendre, donc de prévoir les phénomènes pour le moment bien mystérieux? Un avenir proche devrait nous le dire.

Au cours de cette thèse,il sera souvent fait mention d'une enquête étiologique pratiquée à l'hôpital PARROT.

Ce travail a été réalisé de la façon suivante: de I962 à I969,ont été recueillis les interrogatoires de I300 familles de nourrissons hospitalisés dans le service du Docteur NOUAILLE, interrogatoire portant sur les circonstances pathologiques familiales et celles de la grossesse.

Les IOOO premières observations ont fait le sujet de la thèse de LEBLAY (4I),de I962 à I967,venant à la suite de celle de LABBE (34).Depuis,300 nouveaux dossiers sont venus les compléter, sur les 800 enfants hospitalisés pendant ce laps de temps.

ETIOLOGIE DES CARDIOPATHIES CONGENITALES

On ne peut pas envisager l'étude d'une étiologie bien précise des cardiopathies congénitales (anomalies du caryotype), sans parler des autres facteurs actuellement admis,ou simplement soupçonnés comme responsables de malformations cardiaques.

En une trentaine d'années,les idées ont considérablement évolué en ce domaine.L'historique des conceptions que l'on s'est fait sur la genèse de cette morbidité peut se résumer en quatre étapes principales:

-avant I940 on parlait "d'erreurs du développement" et "d'endocardites foetales" (Maud ABBOT),sans pouvoir préciser exactement le mode d'action des agents infectieux incriminés;

-en I94I,GREGG établit le rapport qui peut exister entre les cardiopathies congénitales et l'infection rubéolique de la mère au début de la grossesse;

-en I959,on décrit la première aberration chromosomique (trisomie 2I) reconnue comme responsable d'un syndrome clinique bien connu:le mongolisme;

-en I962,on découvre le virus de la rubéole.

Grâce à ces deux dernières découvertes se fondait l'espoir de voir un jour expliquée l'origine de beaucoup de malformations.Mais on devait se rendre compte que virus et chromosomes étaient incapables seuls,d'expliquer toutes les malformations cardiaques.

Il y a d'autres facteurs,tant exogènes,qu'endogènes qui peuvent être rendus responsables de troubles de l'embryogenèse.Nous allons passer rapidement en revue les grandes étiologies admises et recherchées dans les études actuelles.

Nous nous sommes pour cela inspiré de McKUSICK (47),de LABBE (34) et de LEBLAY (4I) qui résument assez bien les connaissances

Nous envisagerons d'abord les facteurs exogènes,puis les cardiopathies familiales et génétiques.

LES FACTEURS EXOGENES.

I° - En tête de ces facteurs,on doit évidemment placer le virus de la rubéole,car il est le mieux connu,et celui sur lequel on a tous les espoirs de voir diminuer,par la vaccination,tous ses effets tératogènes.

Depuis GREGG,qui décrit 44 cas de cardiopathies congénitales parmi 78 cas de cataractes congénitales,les exemples n'ont pas cessé de se multiplier,donnant la preuve qu'il existe un rapport étroit entre une infection rubéolique de la mère - donc probablement du foetus ensuite - et les malformations viscérales du foetus. En ce qui concerne le coeur,on n'a jamais pu mettre en évidence de lésions histologiques spécifiques de l'atteinte virale au niveau des malformations.

Le risque tératogène est difficile à estimer.Selon les auteurs,le pourcentage de cardiopathies après [illegible] chez la mère est de 20 à I00 % (GAUTIER: 2I),40 à 50 % selon WARKANY (83).Les affections cardiaques les plus fréquemment retrouvées dans ce contexte sont les suivantes:(LEBLAY:4I;LA[illegible]):

-Persistance du canal artériel:50 à 60 %;

-Sténose pulmonaire:30 %;

-Communication interventriculaire,communication interauriculaire et leur association:I0 %;

-Tétralogie de FALLOT:I0 %.

2° - En seconde place parmi les agents exogènes,arrivent les radiations ionisantes.Celles-ci peuvent être accusées de façon certaine de provoquer des malformations viscérales et des dérèglements chromosomiques.L'expérience malheureuse d'Hiroshima est

une enquête sur les risques de la radiographie de la mère au cours des premiers mois de la grossesse.

L'auteur prend 2 groupes de 972 enfants,dont l'un est constitué d'enfants nés avant toute irradiation.Dans ce groupe, il ne relève que deux aberrations chromosomiques.Dans l'autre groupe,l'auteur trouve II anomalies du caryotype (79).

Dans l'enquête récente faite dans le service du Docteur NOUAILLE,on note les chiffres suivants:sur les I300 familles interrogées,on retrouve 94 fois la notion d'une irradiation (radioscopique) dans les trois premiers moïs de la gestation,soit 7,3 % des cas.Mais étant donnée la fréquence de cet examen,il n'est pas possible de pouvoir accuser le médecin radiologue de provoquer des anomalies cardiaques chez le foetus,et l'importance de l'irradiation est inconnue.

3° - Un chapitre très controversé est celui de la responsabilité que l'on peut donner aus médicaments d'être fauteurs de malformations. (MELEKIAN:48)

On a bien sûr des preuves expérimentales,tant au laboratoire qu'à l'échelle humaine,comme pour "l'affaire thalidomide" que certains agents thérapeutiques sont tératogènes.Mais ce n'est pas une démarche scientifique très rigoureuse que de généraliser à l'homme les résultats de l'expérimentation sur l'animal,ou de généraliser à toute une série de médicaments,même si l'on est sûr que l'un d'entre eux est toxique (la thalidomide et les autres somnifères par exemple).

Il faut mettre à part,du fait de la grande diffusion extra-thérapeutique qu'il en est fait,les anomalies du caryotype rencontrées après la prise de lysergide. (NIELSEN:55)

Notre enquête récente portant sur I300 cas de cardiopathies donne les chiffres suivants,pour la prise de médicaments au cours des trois premiers mois de la grossesse:

-Antiémétisants:I6 fois,soit I,2 %;

-Progestatifs: 54 fois,soit 4 %

-"Pilule": 5 fois,soit I,5 %

-Médications diverses (tranquillisants,anti-grippaux, "remontants",etc...): 52 fois,soit 4 %.

Ces chiffres ne permettent aucun jugement de valeur en l'absence d'études témoins faites sur un groupe important.Aucune statistique rigoureuse ne peut donner un tableau précis de la fréquence des cardiopathies congénitales et du risque iatrogénique. En particulier,les traitements hormonaux en cours de grossesse sont-ils en cause,ou la menace d'avortement qui les a fait prescrir existait-elle sur un oeuf anormal? (2I).

Cela nous amène tout naturellement à parler du problème des métrorragies au cours des grossesses.

Il semble bien que les femmes qui vont avoir un enfant malformé aient plus souvent que les autres des métrorragies au début de leur grossesse (ROUQUETTE:69).

Dans notre enquête de Bicêtre,nous retrouvons ce fait 86 fois sur I300,soit dans 6,5 % des cas au cours du premier trimestre de la grossesse.

Si ce chiffre est nettement inférieur à celui qu'avance ROUQUETTE comme étant habituel pour un lot témoin de femmes donnant naissance à un enfant normal (I3 %),cela tient peut-être à la difficulté et à l'imperfection de nos interrogatoires en milieu non gynécologique.Cependant,ce fait mérite d'être noté.

4° - L'hypoxie.Le rôle du manque d'oxygène a été pendant un certain temps retenu comme intervenant dans la genèse de certaines cardiopathies.A l'appui de cette idée,on faisait remarquer la relative fréquence,chez les Andins vivant à plus de 2000 mètres d'altitude,de la persistance du canal artériel et des communications interauriculaires.On a également remarqué le fait que le canal artériel était perméable chez beaucoup d'enfants réanimés à la naissance.Mais nous savons que des facteurs multiples interviennent dans la fermeture du canal artériel,et qu'il ne s'agit pas là d'une malformation vraie.

5° - Autres facteurs exogènes.

Il est très compréhensible de penser que certaines maladies maternelles de longue durée peuvent intervenir,par des transformations métaboliques,sur la croissance normale de l'embryon.Il semble que le risque de malformations foetales soit 3 fois plus élevé chez un enfant de mère diabétique par exemple,

que chez les enfants de mère saine. (MOLSTED:50).L'atteinte vasculaire de la mère au cours de son diabète aurait une influence sur l'apparition d'une cardiopathie chez l'enfant.

Ces résultats sont discutés par certains auteurs (CLEMENT:IO).Là encore,d'autres facteurs peuvent entrer en jeu:le traitement de la maladie elle-même,les polycarences vitaminiques associées aux régimes mal suivis,etc....Ces mêmes remarques peuvent s'appliquer à la tuberculose,à la syphilis,à l'épilepsie,et à bien d'autres maladies soupçonnées d'engendrer des malformations.

Dans notre enquête récente,on relève pour les maladies chroniques et évolutives:

-hypertension artérielle: I cas soit 0,5 %
-albuminurie : 5 cas soit I,5 %
-épilepsie traitée : 3 cas soit I %
-éthylisme : 2 cas soit 0,5 %.

6° - On a voulu voir également comme facteurs favorisant l'apparition d'une cardiopathie congénitale,le rang de naissance de l'enfant,son sexe,l'âge de ses parents.On sait qu' "une mère âgée serait plus exposée aux aberrations chromosomiques,et en particulier à celle qui détermine le mongolisme;un père "âgé" serait plus menacé d'une mutation génique,tout au moins en ce qui regarde le cas particulier du nanisme achondroplasique". (LAMY:39).Il est logique qu'il puisse en être de même pour les cardiopathies congénitales.

Dans l'enquête récente,sur 1300 cas étudiés,on trouve les résultats suivants:

-I° grossesse :28,5 %
-2° à 5° grossesse :54,5 %
-6° à I0° grossesse : 8 %
-plus de I0 grossesses : 0,75 %

Distribution selon l'âge des parents :

Age	moins de 20 ans	de 20 à 30 ans	de 30 à 40 ans	plus de 40 ans
Père	4,5 %	39,5 %	25 %	%
Père	I %	42 %	39 %	17 %

Le sexe intervient-il sur la fréquence des anomalies cardiaques ? Sur les I00 enfants observés,on trouve:

53,5 % de garçons,

46,5 % de filles.

Ces chiffres sont donc proches du sexe-rato normal (53 % de garçons).

Une remarque s'impose en ce qui concerne les chiffres recueillis au cours de cette enquête étiologique.On peut dire,par exemple,que le maximum de cardiopathies congénitales existe entre la 2° et la 5° grossesse.Mais nous ne pouvons pas comparer ces résultats avec une population normale,n'ayant trouvé aucun travail similaire qui soit effectué dans un service de Pédiâtrie Générale, ou mieux encore,dans une Maternité.Si un jour un tel travail est effectué,il permettra d'interpréter les chiffres avancés.

En conclusion,sur les diverses causes possibles à l'origine d'une malformation cardiaque,hormis la rubéole,on ne peut accuser avec certitude un facteur d'intervenir plus particulièrement plus qu'un autre.

On peut envisager que les causes sont multiples,et que nombreuses sont celles qui nous échappent encore.

M A L A D I E S F A M I L I A L E S , M A L A D I E S G E N E T I Q U E S

On sait depuis longtemps que certains syndromes où maladies héréditaires s'accompagnent plus volontiers que d'autres de cardiopathies congénitales.Les citer tous serait fastidieux.Nous ne ferons que donner quelques exemples,d'après FERGUSSON-SMITH (I8),LEBLAY (4I),McKUSICK (47),OKADA (60),et POUMAILLOUX (63).

-L'arachnodactylie de MARFAN:des anomalies cardiovasculaires ont été notées dans 40 à 60 % des cas;

-L'élastorrhexie généralisée;

-Le pseudo-xanthome élastique;

-La maladie de EHLERS-DANLOS.

En fait,au cours de ces maladies,il s'agit plus rarement de malformations que de troubles dûs aux anomalies du tissu collagène ou élastique.

-Certaines maladies neuro-musculaires:la myopathie juvénile de DUCHENNE,la maladie de STEINERT,l'ataxie de FRIEDREICH, etc... s'accompagnent d'anomalies du muscle cardiaque;

-La maladie de ELLIS-VAN CREVELD (ou dysplasie chondro-ectodermique) où l'on retrouve de fréquentes cardiopathies de type shunt gauche-droit;

-Des maladies s'accompagnent de malformations angiomateuses,telles que les maladies de RENDU-OSLER,de STURGE-WEBER-KRABBE, etc....

-Diverses autres maladies métaboliques de surcharge s'accompagnant parfois d'anomalies cardiaques,telles les maladies de POMPE ou de HURLER,où il s'agit de maladies de la cellule.

-D'autres syndromes ont été décrits,dont l'un des critères de définition est une anomalie cardiaque:tel le syndrôme de FORNEY (cardiopathie cyanogène,surdité,anomalies osseuses);le syndrôme de HOLT-ORAM (défauts septaux,hypertension pulmonaire,malformations des membres);le syndrome de NOONAN (associant un phénotype proche de celui du syndrome de TURNER et une sténose de l'artère pulmonaire,quelque soit le sexe de l'individu -56).

Tous les syndromes ou maladies que nous venons de survoler ont pour caractère commun d'être des maladies familiales dont les modes d'hérédité sont souvent connus,mais dont les signes héréditaires caractéristiques ne sont pas des malformations cardiaques (on ne fait pas le diagnostic d'une maladie de MARFAN sur l'atteinte cardiaque seule).

Mais il y a de nombreux cas,tout de même, où en l'absence de tout autre syndrome clinique,l'apparition d'une même cardiopathie au sein d'une même fratrie,ou dans plusieurs générations,fait penser qu'il existe un phénomène génétique indiscutable.LABBE,sur 200 cas étudiés,trouve 2 à 5 % de cas où la notion d'une cardiopathie congénitale est reconnue isolément chez un membre proche de la famille du proposant(34).

FELD,sur une étude de 533 familles d'enfants porteurs de cardiopathies congénitales,comparées à un lot témoin de I00 enfants à "coeur sain",trouve les chiffres suivants (I7):

	Témoins	Cas étudiés
Cardiopathie congén. définie dans la famille.	I %	5,6 %
Card. congén. probable.	5 %	6,9 %
Total.	6 %	I2,5 %

JOHANSSON publie en I960 le cas d'un famille où 8 de ses membres sont porteurs d'une communication interauriculaire (30)

D'autres cas isolés ont été publiés (FUHRMAN:20,WEIL et coll.:85).

Dans l'enquête de Bicêtre:sur I300 cas,on retrouve I37 fois (soit dans IO % des cas),une cardiopathie congénitale certaine parmi un des membres de la famille du proposant.L'anamnèse ne permet pas toujours de comparer les anomalies entre elles et de dire si les cardiopathies sont identiques.

Il semble donc certain que l'on ait plus de chances de retrouver une malformation cardiaque dans la famille proche d'un enfant atteint de cardiopathie que dans une famille d'un nourrisson à coeur normal.Selon EMERIT et coll.,"l'incidence d'une cardiopathie dans ces familles atteint le triple de notre population témoin,et est IO fois plus élevée que les estimations des cardiopathies dans la population."(I6)

On sait aussi que les communications interauriculaires (NORA:58),la persistance du canal artériel,sont plus fréquentes chez les filles que chez les garçons,et que les transpositions des gros vaisseaux,ainsi que les coarctations aortiques,sont plus fréquentes chez les mâles.On sait,par l'exemple de la maladie de BOUILLAUD et les maladies artérielles de l'adulte,que toutes les lésions aortiques sont plus fréquentes chez les mâles.Il en est de même des atteintes cardiaques post-rubéoliques qui sont plus fréquentes chez les garçons.

Cela nous amène à parler d'une notion défendue par Maud ABBOTT,celle de l'endocardite foetale.Certains auteurs,dont FRUHLING,ont mis en évidence au niveau du coeur,un virus cocksackie chez des enfants atteints de fibroélastose de l'endocarde.(I9)

Cette dernière constatation nous invite à poser tout naturellement cette question:certains rétrécissements orificiels congénitaux ne seraient-ils pas causés par un virus au cours du développement embryonnaire ?Ce ne serait plus à ce moment là des malformations vraies.

Mais revenons à ce qui nous intéresse plus particulièrement,à savoir l'hérédité des cardiopathies congénitales.

MONTELEONE émet l'hypothèse que dans des cas particuliers certaines malformations cardiaques seraient liées au sexe, ceci à propos de quatre membres d'une même famille,tous mâles, porteurs d'un rétrécissement et d'une insuffisance aortique congénitaux (5I).

L'idée d'une hérédité autosomique dominante a été défendue par McKUSICK (47),WEILL et coll. (85),JOHANSSON (30), EMANUEL (I3) et par SCHMID (73) à propos d'une observation.

Pour NORA,l'hérédité des cardiopathies serait liée à une transmission multifactorielle.(58).Nous reviendrons plus tard sur cette question de pluralité des facteurs étiologiques.

Avant de clore ce chapitre,il nous faut mentionner l'observation privilégiée de BOOK,qui peut servir de charnière entre ce que nous venons de voir et le chapitre suivant.

Cet auteur décrit le cas d'une trisomie I[illegible] chez une mère et son fils,tous deux porteurs d'une communication interauriculaire,sans autre syndrôme dysmorphique (5).Une telle observation est tout de même exceptionnelle.

Pour conclure ce chapitre de l'hérédité des cardiopathies congénitales,on peut dire que l'on ne peut pas apporter la preuve formelle d'une hérédité autosomique,car elle ne répond pas aux lois dominantes ou récessives.On peut tout de même constaterque l'on rencontre plus fréquemment des anomalies cardiaques au sein d'une même famille (on connaît des familles de communicati interauriculaire,de canaux artériels,...),trop souvent pour qu'il n'y ait pas là,dans certains cas,une liaison génétique.

LES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

La découverte,en I959,de la trisomie 2I,allait ouvrir des horizons nouveaux sur la genèse de certaines maladies héréditaires.Depuis lors,quelques syndromes cliniques ont pu être rattachés à des anomalies constantes de caryotype (Trisomies I3,et I8,etc...). Mais étant donnés la difficulté d'étude d'un caryotype et les moyens encore grossiers dont on dispose pour mesurer la longueur des bras d'un chromosome,on se rend compte combien certaines délétions ou trisomies partielles sont difficiles à identifier quand il s'agit de chromosomes de grande taille.

On peut imaginer toute l'étendue du champ d'exploration qui reste à étudier,et penser que d'autres méthodes permettront une meilleure identification des remaniements chromosomiques d'une part,du mécanisme qui fait qu'un chromosome préside à telle ou telle anomalie d'autre part.Car si l'on sait que trois chromosomes du groupe 2I vont donner un enfant mongolien,on ignore encore pourquoi ce chromosome supplémentaire engendre des malformations à tous les niveaux de l'organisme,et pourquoi seulement un certain pourcentage ont une malformation cardiaque,et pourquoi même s'il s'agit de jumeaux monozygotes trisomiques,les deux frères ou soeurs n'ont pas toujours une cardiopathie congénitale.

Pour demeurer au niveau de la microscopie optique et de la clinique,nous allons essayer de répertorier les cardiopathies congénitales les plus souvent rencontrées dans les principales anomalies connues du caryotype.

Il faut remarquer au passage,sans pour autant pouvoir conclure,que "les cardiopathies congénitales sont plus souvent associées à des anomalies par défaut que par excès,en ce qui concerne les aberrations portant sur les chromosomes sexuels." (M. GAUTIER:2I).

I) - ABERRATIONS GONOSOMIQUES

° Le syndrome dysgonosomique le mieux étudié,le premier

décrit et le plus facile à reconnaître cliniquement,est le syndrom de TURNER,XO dans sa forme pure (JOSSO:3I;LAFOURCADE:36 et 37). Sa fréquence d'apparition dans l'ensemble de la population est d'environ 0,4 pour I000 selon TURPIN et LEJEUNE (78).

Pour VERNANT,2I % de ces sujets présenteraient une cardiopathie congénitale,dont la coarctation aortique serait la plus souvent rencontrée.Viennent ensuite:le rétrécissement aortiqu la communication interauriculaire et l'atrésie aortique (80).

Il semble que pour les sujets présentant une mosaïqu plus celles-ci sont complexes (XX/XO,XO/XXX,XO/XX/XXX,etc...), moins les proposants sont susceptibles d'être atteints d'une malfo mation cardiaque (80).

° A l'opposé,les individus porteurs d'une dysgonosomie testiculaire,dont le syndrome de KLINEFELTER en est le premier ty- pe connu,ne sont que très peu souvent porteurs d'une malformation cardiaque (DUPREZ:I2).Dans les publications,nous avons relevé les cas suivants:pour EMERIT et coll.: I cas d'un sujet porteur d'une communication interauriculaire (I5),GAUTIER: 3 cas de tétralogie d FALLOT (23),ROHDE trouve 6 cas de sujets mâles ayant un sexe chro- matinien positif,mais l'âge moyen de ces sujets étant de 40 ans, on ne peut pas faire la part de l'athérosclérose dans les cardio- pathies reconnues (68).

En résumé,on peut dire que les malformations car- diaques sont extrêmement rares dans cette anomalie gonosomique. Mais à cela il faut faire deux remarques:

- Tout d'abord,la connaissance du syndrome de KLINFELTER est plus récente (de I942) et surtout la pratique du frottis buc- cal à la recherche du corpuscule de BARR ne se fait que depuis tr peu de temps (I958 - I959).Nous manquons donc encore de recul pour avancer des statistiques valables.

- Ensuite,il faut se rendre compte que les signes cli- niques d'un syndrome de KLINFELTER ne se révèlent le plus souvent que chez un sujet adulte,et non pas chez le nourrisson.Pour le mettre en évidence avec certitude à ce stade,il faut pratiquer un sexe chromatinien,qui n'est pas encore un examen de routine.

Actuellement,dans le service du Docteur NOUAILLE,sur I000 sexes chromatiniens pratiqués à des enfants mâles,atteints de cardiopathies graves (car hospitalisés),on n'a découvert que 3 sujets XXY.

Selon DUPREZ (I2),la fréquence d'apparition du syndrome XXY est de 2,5 pour I000.Si on rapproche les 2 chiffres: 3 pour I000 et 2,5 pour I000,on peut considérer qu'ils sont pratiquement superposables,et dire que les KLINFELTER n'ont pas plus souvent de cardiopathies congénitales que les sujets pris dans la population normale.Car DUPREZ donne des chiffres portant sur l'ensemble de la population,enfants et adultes.Chez le Docteur NOUAILLE, on ne voit que des nourrissons,nourrissons dont l'espoir de survie, donc d'atteindre l'âge adulte est réduit du fait de leur cardiopathie:il est donc raisonnable de penser que le chiffre avancé par les pédiâtres doit être légèrement supérieur au chiffre de celui qui considère l'ensemble de la population.

° Il faut dire quelques mots d'un syndrome récemment observé,et qui est celui d'individus de morphotype masculin,et dont le caryotype est "XX".

Dans la littérature médicale consacrée à ce sujet, nous n'avons relevé que I2 cas semblables décrits jusqu'à ce jour, et tous grands enfants ou adultes (GROUCHY et coll.:27;JACOBS et coll.:29 etTHERKELSEN :76).Dans aucun de ces cas,il n'est mentionné d'anomalie cardiaque.

Parmi les 80 caryotypes pratiqués dans le s rvice du Docteur NOUAILLE,on a pu observé un tel syndrome.Cet enfant était atteint d'une cardiopathie cyanogène complexe ('Hyper-FALLOT", avec artère sous-clavière gauche rétro-oesophagienne)et est décédé très tôt à l'âge de quelques mois.

Encore une fois,il faut dire que ce chiffre de I/80 n'a rien de significatif,du fait de peu de cas décrits,et de la méconnaissance du syndrome.Il est logique de penser,comme pour les syndromes de KLINFELTER,que des cas identiques se sont présentés et les enfants décédé avant que tout caryotype ait pu être pratiqué,ou que le syndrome fût soupçonné cliniquement.

° Dans les autres variétés de dysgonosomies (XYY,XXXY,

EMERIT et coll. décrivent un syndrome XYY porteur d'une sténose de l'artère pulmonaire (I5).PRICE mentionne un autre cas de XYY atteint d'une triade de FALLOT,et d'autres cas qui ne présenteraient qu'un trouble de la conduction électrique (PR assez long) (64).

Nous n'avons retrouvé aucune autre statistique à ce sujet.

° Sur les I000 sexes chromatiniens faits au laboratoire et dont nous avons déjà parlé,il n'a été retrouvé qu'un cas de triple X (XXX) (il s'agissait d'un enfant porteur d'une sténose pulmonaire à septum intact,associée à la persistance du canal artériel).EMERIT et coll. décrivent 2 cas de mosaïques,porteurs respectivement d'une anomalie de l'arc aortique,et d'une sténose pulmonaire associée à une trilogie de FALLOT (I5).

En dehors des I000 cas déjà étudiés,on a retrouvé dans le service du Docteur NOUAILLE 2 nouveaux cas de fillettes triplo X,atteintes toutes deux d'une communication interauriculaire.

Si l'on considère le chiffre de I,2 pour I000 comme étant la fréquence d'apparition du syndrome triple X (Mac LEAN in TURPIN:78),on ne peut absolument pas dire là encore que cette dysgonosomie engendre plus que normalement des anomalies cardiaques.

° On ne possède que très peu de renseignements sur la fréquence des tétraplo X (XXXX).Un seul des cas de persistance du canal artériel semble avoir été décrit à ce jour parmi les cas connus (65).

II) - ABERRATIONS AUTOSOMIQUES CONNUES

° La trisomie 2I

Parmi toutes les aberrations autosomiques,la première décrite a été la trisomie 2I:elle est la plus fréquente

et la plus reconnaissable parmi les anomalies caryotypiques viables.

La fréquence d'association d'un syndrome de LANGDON-DOWN avec une malformation cardiaque est diversement appréciée. Selon ROWE et coll.,elle serait de 40 % (70),de 56 % selon BERG et coll. (2).

Les différents types de cardiopathies se répartissent ainsi: (NOUAILLE:59 et ROWE:70)

-Canal atrio-ventriculaire :36 à 47 %

-Communication interventriculaire :26 à 33 %

-Persistance du canal artériel : 8 à 10 %

-D'autres types de malformations peuvent être rencontrés:ostium secundum,artère sous-clavière aberrante,tétrade de FALLOT,shunts divers,etc...

° La trisomie 13 (WALBAUM:82;PATAU et coll.:61 et 62)

Les malformations cardiaques sont pratiquement constantes dans le syndrome de PATAU (75 % selon TURPIN et LEJEUNE (78), 28 fois sur 33 cas étudiés par KAHN (32),27 fois sur 32 selon WARKANY (83).

Les principales anomalies rencontrées sont surtout des communications interventriculaires et interauriculaires (LAFOURCADE:36).Mais il faut remarquer que ces deux cardiopathies sont les plus souvent rencontrées dans l'ensemble de la population.

Plus accessoirement,on peut voir des persistances de canal artériel,des sténoses valvulaires.Viennent ensuite:la tétrade de FALLOT et l'artériopathie mutilante et calcifiante de l'artère pulmonaire,récemment décrite par CABANE et coll. (7).

° La trisomie 17-18

La fréquence de l'atteinte cardiaque dans la description de ce syndrome est tellement élevée,que l'anomalie du coeur est mentionnée comme étant pathognomonique dans les observations princeps d'EDWARDS (14).Actuellement,on retrouve cette notion avec une relative fréquence:selon WARKANY (83),83 fois sur 84 cas de trisomie 18;54 fois sur 56 cas selon KAHN (32).Les lésions rencontrées sont à la fois septales et valvulaires.

L'association communication interventriculaire et

bicuspidie des sigmoïdes pulmonaires s'y rencontrerait avec une particulière fréquence (LAFOURCADE:36).Dans le service du Docteur NOUAILLE,il a été étudié 7 cas de trisomie I8,dont la cardiopathie complexe associait une communication interauriculaire, une communication interventriculaire et la persistance du canal artériel avec hypertension pulmonaire.Dans 2 cas,il y avait une coarctation aortique surajoutée.

° Délétions autosomiques

-"Maladie du cri du chat" (délétion partielle du bras court du chromosome 5,ou 5p-).

LEJEUNE (34,36 et 37),et BERGER (2) estiment que 25 des enfants qui présentent ce curieux syndrome sont atteints de malformation cardiaque.Parmi les anomalies les plus fréquemment rencontrées,on note:persistance du canal artériel,shunt divers, et un cas de syndrome d'IVEMARK (M.GAUTIER).

-Nous avons mal analysé un grand nombre de syndromes récemment individualisés,où un remaniement chromosomique est reconnu responsable de désordres somatiques.Ces remaniements intéressent des chromosomes de groupes variés:4p-;I8q-;I8p- (25) mais ils ne sont pas connus en suffisamment grand nombre pour réaliser un tableau clinique facile à reconnaître.

III) - ABERRATIONS "NON CLASSABLES" OU "NON CLASSEES".

Nous voulons ici parler des anomalies chromosomiques qu'on ne peut pas faire entrer dans une des catégories précédemment citées.

Dans ce domaine,il est très difficile de vouloir établir ne serait-ce qu'une ébauche de classification.Car ce domaine en voie d'exploration est un champ étudié par des chercheurs de disciplines différentes.En effet,s'il nous a été relativement aisé de retrouver les travaux des auteurs qui publient sous la rubrique générale "coeur et génétique",c'est à dire avant tout ceux des pédiâtres-cardiologues qu'intéressent les caryotypes de leurs jeunes patients porteurs de malformations cardiaques,il n'en est pas de même des autres spécialités.Bien sûr,les généticiens

trouvent des cardiopathies congénitales dans les cas où ils pratiquent un caryotype,de même les autres cliniciens qui s'inquiètent de la carte chromosomique de leurs sujets malformés.Mais les publications sont faites sous des rubriques variées,par des médecins de disciplines différentes,sur des polymalformations dont l'anomalie cardiaque accessoire fait partie de l'ensemble clinique.Pour relever tous les articles où il est fait mention de cette association -cardiopathies congénitales et aberrations chromosomiques- il faudrait un ordinateur,spécialement programmé car les titres des articles publiés ne mentionnent pas cette association morbide qui figure cependant dans la description clinique du texte lui-même.

Les références données dans cette thèse sont forcément limitées et n'ont jamais eu la prétention de couvrir toute la question:elles ne font que la cerner.

Nous allons,dans les quelques pages suivantes, essayer tout de même de faire une rapide revue des principaux articles qui nous ont parus les plus significatifs.Nous verrons ensuite six cas particuliers observés au cours de ces dernières années dans le service du Docteur NOUAILLE.

On ne peut aborder le problème des malformations cardiaques humaines sans parler des notions concernant l'animal.

Sans entrer dans les détails des théories phylogénétiques et ontogénétiques qui veulent prouver que les anomalies sómatiques sont un arrêt du développement à un état ancestral, on peut tout de même remarquer que seuls les mammifères ont un coeur qui anatomiquement se rapproche le plus de celui de l'homme, et que c'est parmi eux que peut s'établir une comparaison avec le problème qui nous intéresse.

Nous ne ferons que mentionner l'ouvrage déjà ancien de LESBRE (45) où l'on peut trouver la liste des malformations rencontrées.

Plus près de nous, nous pouvons citer SHIVE (75) qui a étudié les caryotypes de I5 chiens ayant des malformations cardiaques.

Parmi eux, I3 avaient 78 chromosomes normaux (76 télo et acrocentriques et 2 grands chromosomes X sub-métacentriques chez la femelle, et un grand chromosome sub-métacentrique associé à un petit chromosome sub-métacentrique chez le mâle.).

Mais il y en avait 2 qui attiraient l'attention:

- Le premier chien était porteur de 77 chromosomes avec une fusion centrique entre 2 autosomes. Ce chien était porteur d'une tétrade de FALLOT associée à une communication interauriculaire.
- Le second, avait 79 chromosomes dont l'élément surnuméraire était minuscule (chromosome "minute"). L'animal avait une communication interventriculaire.

En ce qui concerne la clinique humaine, dans le domaine des études chromosomiques chez les sujets atteints de cardiopathie congénitale, SASAKI (72) décrit 9 cas de cardiopathies congénitales dont les caryotypes montrent un bras long du chromosome I6 plus court qu'il ne l'est normalement (mais on connaît les étranges variations du chromosome I6 dans l'espèce humaine).

Pour ANDERS (I), parmi I56 caryotypes pratiqués, 5 retiennent l'attention de l'auteur:

-2 cas où le chromosome I6 est de la même taille que le chromosome I2;

et de taille au chromosome I9;

-I cas où le petit bras du chromosome I5 est très long.

GERMAN et coll. (24) signale,sur 80 caryotypes les anomalies suivantes:

-Trois frères,enfants cardiaques,avaient le petit bras d'un chromosome du groupe I3-I5 plus grand que normalement,mais la même chose était notée chez leur père qui lui avait un coeur normal, et la relation n'est donc pas certaine.

-Un autre enfant,porteur d'une communication interventriculaire associée à un rétrécissement mitral,avait un chromosome I6 dont les bras longs étaient de taille supérieure à la normale,anomalie qui était également retrouvée chez la mère et la grand-mère, toutes deux indemnes de malformation.

-Chez un homme et ses deux enfants,tous trois porteurs d'une communication interauriculaire,les auteurs notaient,chez le père l'existence d'un satellite sur le chromosome I7,ainsi que chez un des garçons;

Dans une autre famille,on retrouve chez un enfant porteur d'une tétrade de FALLOT,la trop grande taille du bras court d'un chromosome du groupe I3-I5.

MOORES et coll. (52),sur 6 caryotypes anormaux,décrivent:

-un très long bras du chromosome I6 chez un enfant ayant un canal artériel persistant;

-un très long bras d'un chromosome I6 chez un enfant porteur d'une communication interauriculaire avec sténose pulmonaire;

-chez un sujet ayant une coarctation de l'aorte,il est retrouvé un chromosome 9 avec des longs bras longs.

-une trisomie 2I dont un chromosome I7 est porteur d'un satellite. Le sujet était atteint d'un syndrome d'EISENMENGER dû à la persistance du canal artériel;

-un long bras court d'un chromosome I5 chez un sujet atteint d'une coarctation aortique;

-une mosaïque XO/XX associée à un long bras court d'un chromosome I5. La cardiopathie n'était pas définie cliniquement.

EMERIT et coll. sur 275 caryotypes,notent 7 groupes d'anomalies différentes:

-3 cas dont 2 cas chez deux frères où l'on note un remaniement structural complexe.

-2 cas où un fragment de chromosome surnuméraire d'origine indéterminée est retrouvé.

-4 cas où sont notées des variations de taille des satellites des chromosomes,et la présence d'un satellite sur un chromosome I7.

-I cassure constante de chromosome C sans dissociation des fragments.

-I délétion d'un bras court d'un chromosome du groupe D.

-I cas d'hétéromorphie d'un chromosome I6.

-5 cas où est notée la présence d'un chromosome acrocentrique anormale dans des cellules hypo ou paradiploïdes (I5).

LEWEMFICZ et coll. ne rapportent aucune anomalie sur 40 caryotypes pratiqués.(46)

CELERMAJER et coll.,à propos d'un sujet porteur d'une sténose pulmonaire,observe dans ses caryotypes une délétion partielle d'un chromosome du groupe D ou E (9).

SCHMID rapporte le cas d'une fillette atteinte d'une cardiopathie congénitale complexe et chez qui on a trouvé des satellites sur le chromosome A,isolés,ou associés à des satellites sur les bras longs du chromosome Y,ou sur des chromosomes du groupe D-G (73).

Ce survol rapide,de ce fait incomplet,nous permet tout de même de constater que peu de choses systématisées ont été décrites,principalement en ce qui concerne ce sujet encore imprécis des anomalies chromosomiques limites ou simplement minimes.

Nous allons maintenant,à notre tour,considérer 6 cas particuliers,amenant ainsi notre maigre contribution à une connaissance plus parfaite de la génétique des malformations cardiaques.

Cinq observations sont celles de nourrissons admis dans le service du Docteur NOUAILLE.Un autre cas était hospitalisé dans le service du Docteur BACH,que nous remercions de nous avoir permis de reprendre son observation clinique.

A P R O P O S D E S I X R E M A N I E M E N T S

A U T O S O M I Q U E S.

Nous allons dans cette seconde partie,présenter six aberrations chromosomiques particulières,rencontrées au cours de l'étude de 80 caryotypes.Ces caryotypes,rappelons-le,ont été demandés chez des sujets dysmorphiques,des nourrissons pour la plupart, hospitalisés dans le service de cardiologie infantile,donc porteurs de cardiopathies congénitales certaines et graves.L'échantillonnage porte sur les années I968 - I969,temps pendant lequel 800 enfants ont été hospitalisés ou suivis dans les mêmes conditions.

Si dans l'analyse clinique et génétique des cas envisagés nous ne possédons pas toujours toutes les précisions concernant les antécédents personnels ou familiaux,cela tient au mode particulier de recrutement du service du Docteur NOUAILLE.En effet, ces enfants sont généralement admis en urgence dans le pavillon de cardiologie,venant parfois de très loin,et les problèmes vitaux priment sur les problèmes d'enquête étiologique.D'autre part,ces enfants fragiles et souvent sévèrement atteints,peuvent décéder à plus ou moins brève échéance.Il n'est donc pas toujours possible,pour des raisons pratiques ou morales,de joindre les familles,résidant fort loin en province,afin de les interroger plus précisément.Cela est évidemment regrettable,car nous sommes ainsi privés de bien des renseignements étiologiques souvent importants.

REMARQUES

- Dans tous les cas,les caryotypes ont été pratiqués après culture de sang (leucocytes),et une seule fois sur culture de fibroblastes,après prélèvement cutané.

- La classification des chromosomes utilisée pour la présente

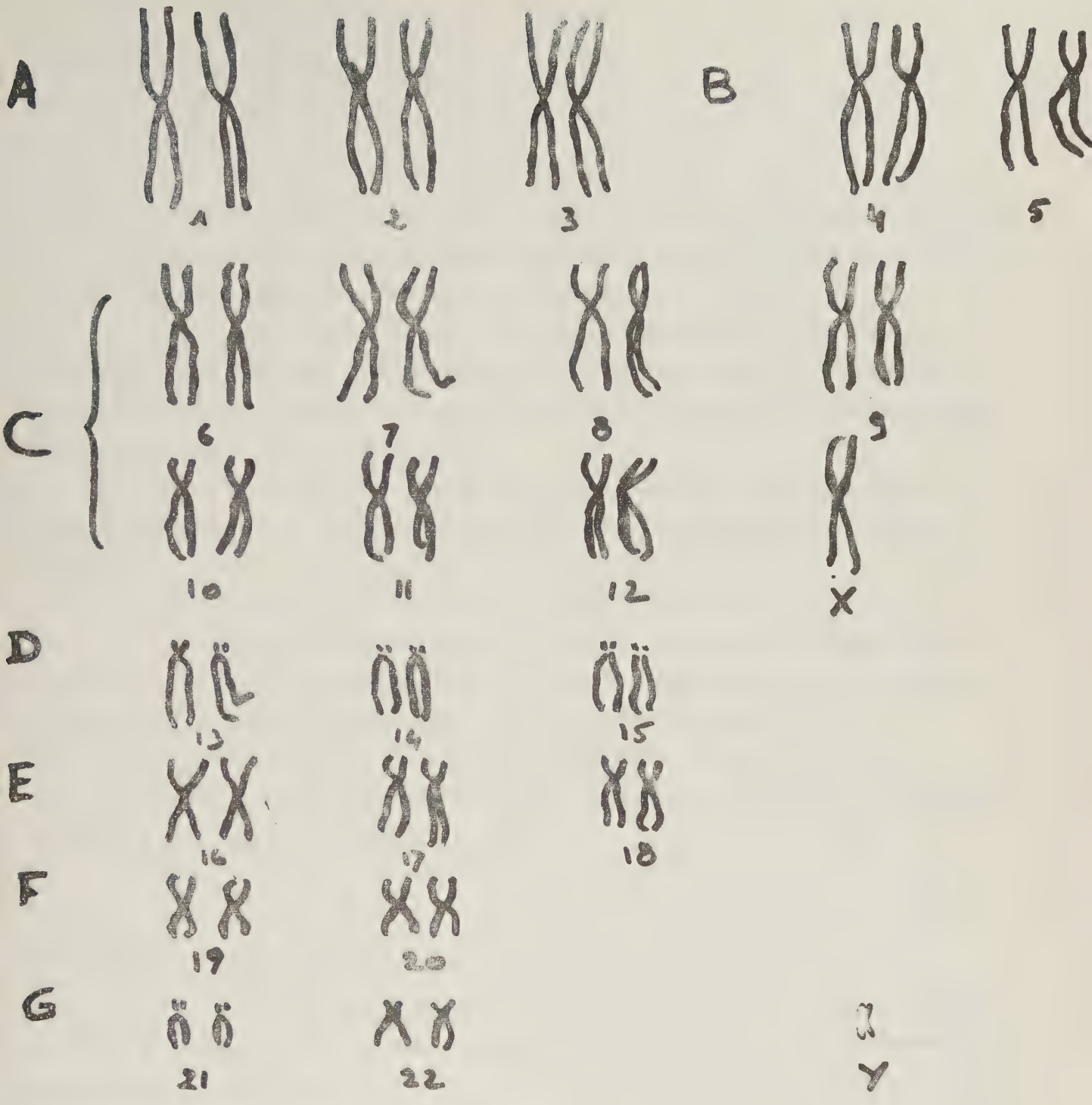


Fig 1. Caryotype d'un homme normal : 44A+XY
(d'après LAMY (39) et LEJEUNE (78)

PREMIERE OBSERVATION

KO...Christophe est né le 29.8.I968,sans que l'on sache quoi que ce soit ni sur les circonstances péri et néo-natales,ni sur ses antécédents personnels ou familiaux.

Il entre le I6.II.I968 dans le service afin que l'on fasse le bilan d'une coarctation aortique,présumée cliniquement, et confirmée par cathétérisme et angiocardiographie.(ils montrent une coarctation pure et isolée).

Le visage de l'enfant est dysmorphique:les traits en sont grossiers,les régions malaires proéminantes,et son cou est court.

Aucune autre anomalie n'est signalée.

De retour dans son hôpital d'origine,l'enfant fait de nombreux arrêts cardiaques qui altèrent considérablement son état neuro-psychique,et Christophe décède en mars I969.

On ne possède pas de résultat d'autopsie.

Le sexe chromatinien est pratiqué à l'Hôpital Parrot: il n'y a pas de corpuscule de Barr.

CARYOTYPE (fig. 2)

Sur les I3 cartes chromosomiques pratiquées,il est retrouvé à chaque fois la même anomalie:il existe un remaniement de structure entre deux éléments du groupe E. Les bras courts d'un chromosome I6 sont plus courts que ceux de l'autre,et les bras d'un chromosome I8 sont plus longs qu'ils ne sont vus habituellement.

Il s'agit sans doute de translocation balancée entre le chromosome I6 et le chromosome I8.

Il est regrettable de ne disposer d'aucun autre caryotype des ascendants et des collatéraux de l'enfant.

Conclusion: on peut symboliser le remaniement de la fa-

çon suivante: 46,XY ;I6p- ,I8p+ .

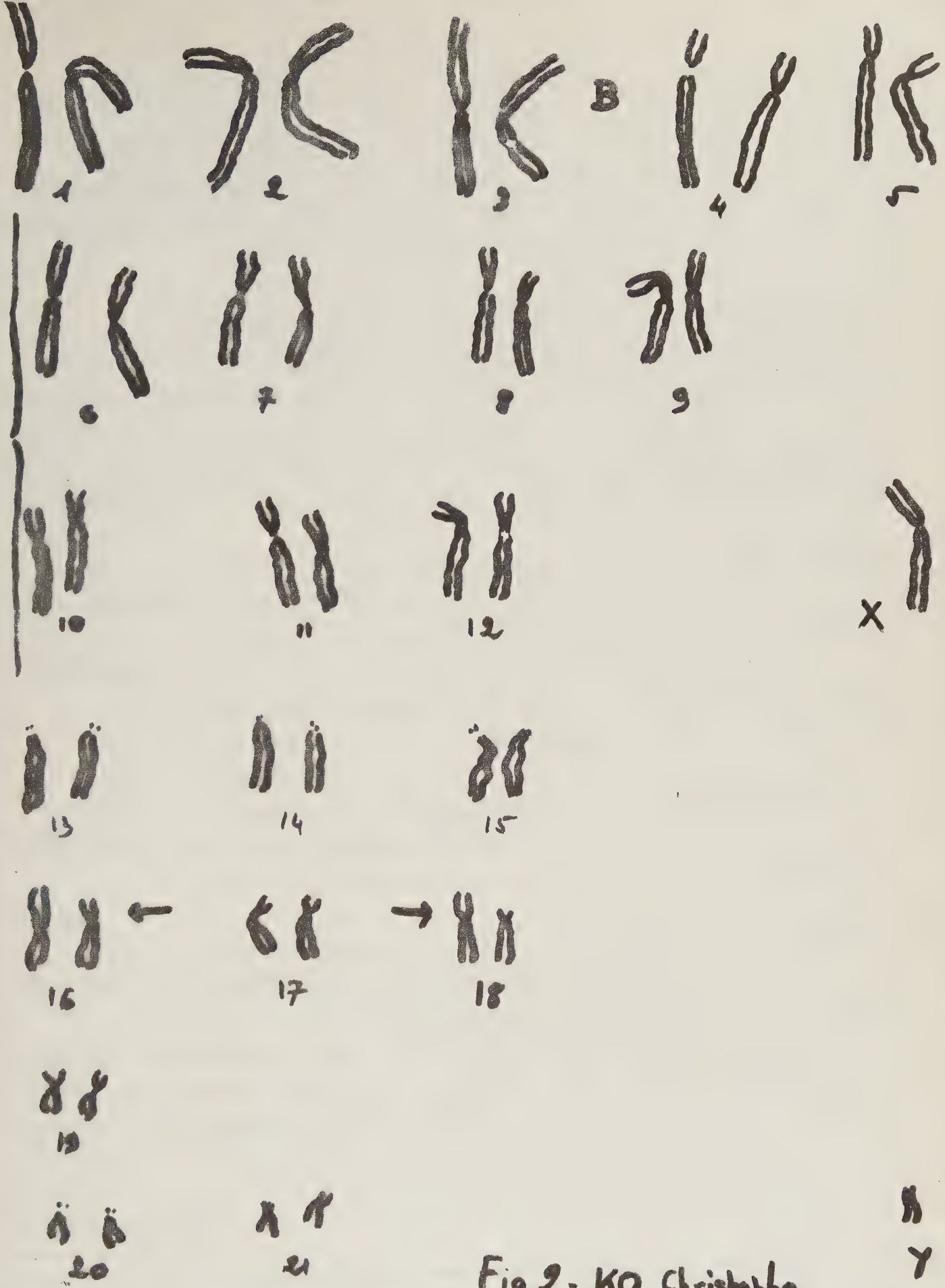


Fig 2 : KO. Christophe

DEUXIEME OBSERVATION

LA...Sylvain est né le 20.2.I968,par césarienne,huit jours après le terme prévu de l'accouchement.Il est réanimé à la naissance (pendant 2 minutes) pour des raisons inconnues.Poids de naissance:3,280 Kg.

Il est hospitalisé en mars I968 pour cyanose apparaissant aux cris et à la tétée,et pour apparition d'un souffle systolique.

Le bilan cardiaque permet de conclure à une cardiopathie cyanogène à poumons clairs.

L'examen somatique général montre (pour un enfant de 5 semaines):

-Périmètre crânien :38 cm;
-Poids :3,I30 Kg;
-Taille :50 cm.

Le visage est carré,avec un hypertélorisme et un épicanthus.Le crâne est allongé,en "chignon".

A neuf mois,son poids est de 6,900 Kg,et sa taille de 66 cm.

Après des affections rhino-pharyngées et pulmonaires, l'enfant décède en mai I969 en état d'insuffisance cardiaque.

L'autopsie du coeur révèle une sténose pulmonaire valvulaire très serrée,et une malformation de la valvule tricuspide (orifice de petite taille,avec cordages très courts).Aucune autre malformation viscérale n'est notée.

CARYOTYPE (fig. 3 et 3^a)

Il existe deux séries de caryotypes différents:

- 20 caryotypes et 30 photographies où l'on ne remarque rien de particulier,(46,XY);l'Y est de la taille des autre éléments du groupe G (fig.3^a).

- 9 caryotypes sont également à 46 chromosomes mais on note

que l'un des chromosomes du groupe G a une taille presque double de celle des trois autres (fig. 3).

D'autre part,le seul chromosome que l'on puisse considérer comme étant un Y,pourrait très bien être classé dans le groupe E,avec les chromosomes I8 du fait de sa taille et de la position de son centromère.

Cela amène deux remarques:

- qu'il s'agit évidemment d'une mosaïque puisque l'on se trouve en présence de deux formes de caryotypes dissemblables;

- qu'il pourrait s'agir théoriquement d'une trisomie I8 associée à un syndrome de Turner.Mais la clinique est tout à fait contre une aberration aussi complexe.

On peut penser qu'il s'agit plus probablement d'un remaniement du chromosome Y dont les bras courts sont beaucoup plus longs que normalement.

A noter que tous les caryotypes pratiqués chez le père présumé de l'enfant ont montré un chromosome Y de la taille d'un G. (fig. 3^b).

Conclusion: il s'agit d'un remaniement de structure du chromosome Y,et cela en mosaïque.

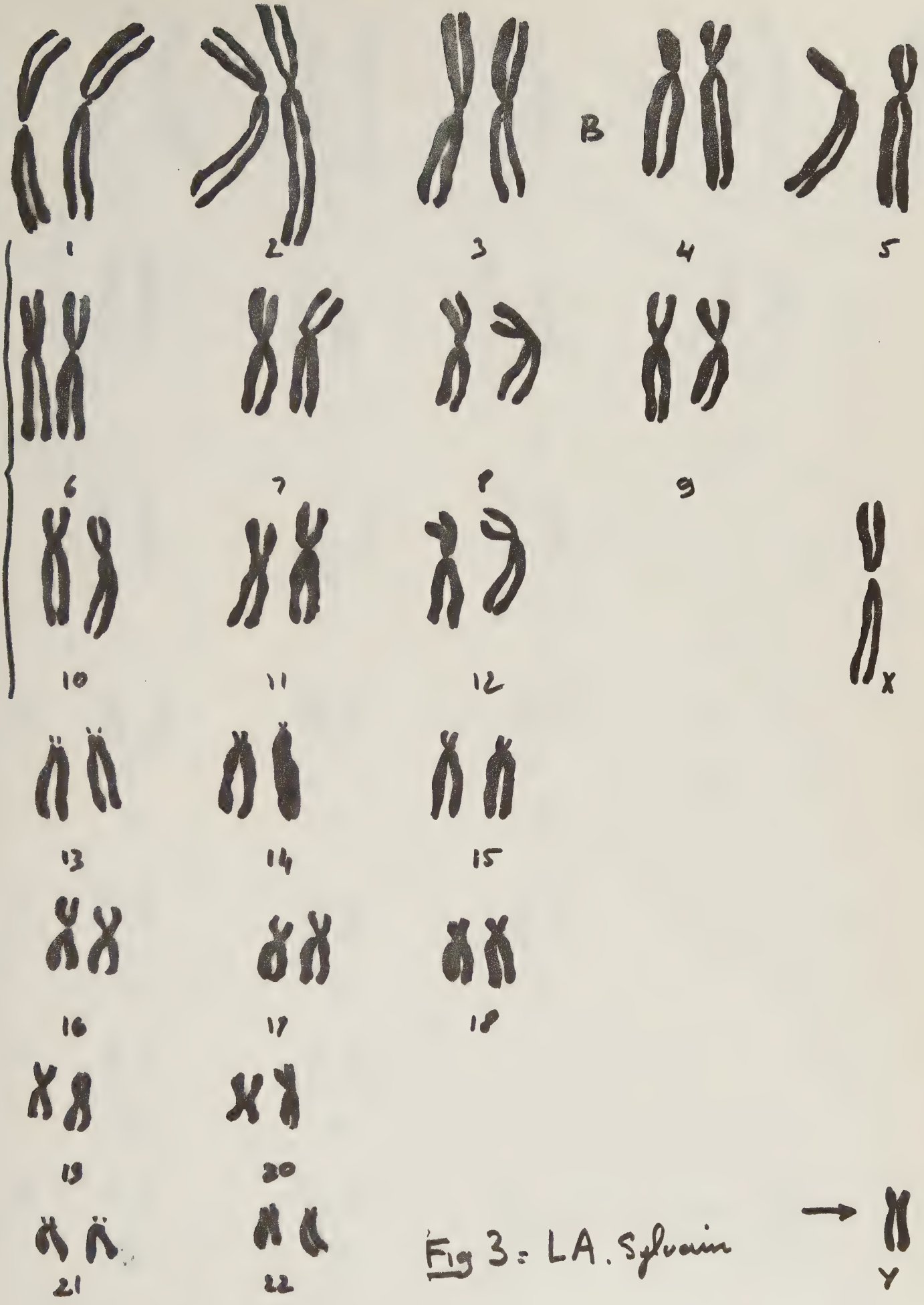


Fig 3 : LA. Sylvain

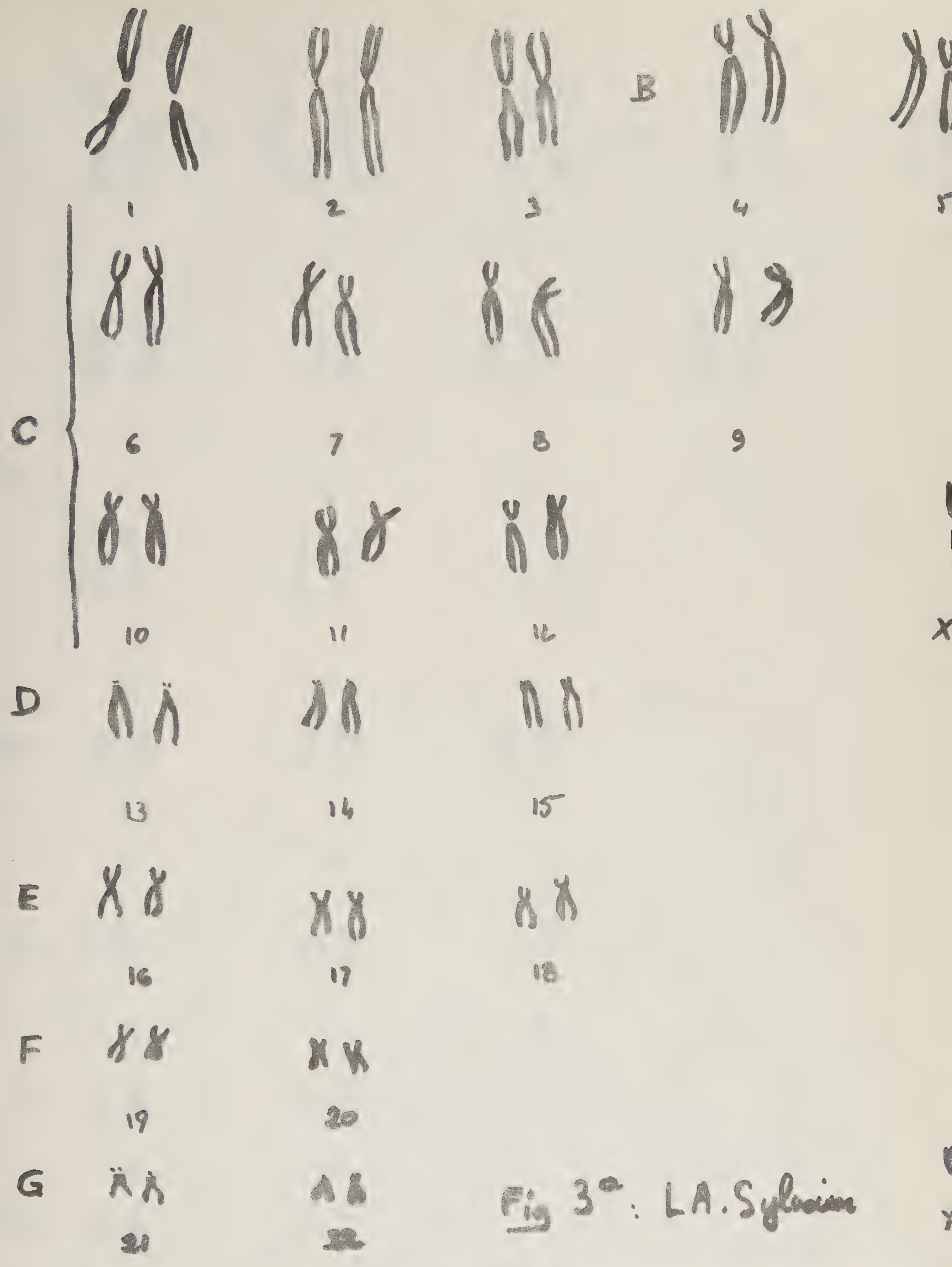


Fig 3a : L.A. Sylvain

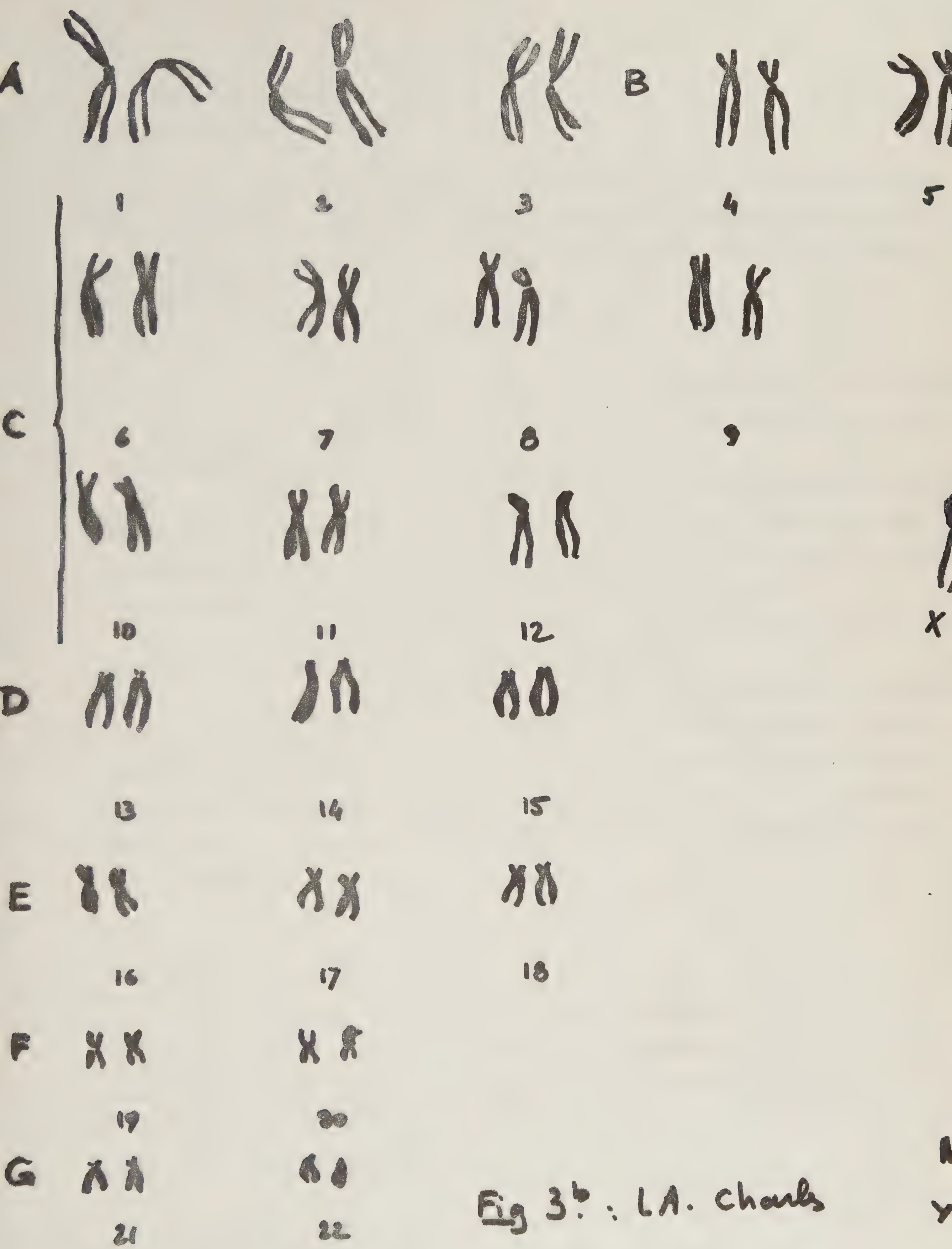


Fig 3b : L.A. Charles

TROISIEME OBSERVATION

LE...Didier est né le I.8.I968.Aucun antécédent familial particulier n'est noté.La grossesse et l'accouchement à terme de la mère se sont normalement déroulés,mais l'enfant naît"pâle" et a été réanimé.

-Poids de naissance:I,875 Kg.

-Taille:45 cm.

Il est envoyé le jour de sa naissance dans le service du Docteur NOUAILLE afin que l'on fasse le bilan d'un canal artériel suspecté cliniquement.

On est surtout frappé par son aspect malformatif.En effet,il présente une microcéphalie avec asymétrie du crâne,un rétrognathisme,des oreilles mal ourlées.Son nez,largement implanté,est aplati,sans ensellure,avec de grosses narines.

Didier décède le jour même après une longue apnée qui ne semble pas en rapport avec sa cardiopathie.

A l'autopsie,l'examen du coeur ne révèle que la persistance d'un canal artériel,de calibre moyen,avec quelques irrégularités internes.L"examen des autres viscères montre un foie médian,les lobes droit et gauche étant identiques.Il n'y a qu'un rein gauche poly-lobé;à la place du rein droit,il existe une grosse surrénale.

CARYOTYPE (fig. 4)

Sur I8 caryotypes et 8 photographies pratiquées,on retrouve la même anomalie,à savoir,un chromosome du groupe A (le chromosome 2) de morphologie et de taille différente de l'autre. En effet,il a une longueur totale supérieure et son centromère paraît plus distal que celui de l'autre.

Si l'on calcule l'indice centromérique (Ic) pour les deux premières paires de chromosomes,on note, si l'on prend la formule: $Ic = \frac{p}{p+q}$ (d'après Turpin et Lejeune,78) :

-pour la première paire,Ic est respectivement égal à

-pour la seconde paire: 0,33 , 0,37 (N= 0,38 ± 0,0

Il semble que ce soit les bras longs du chromosome 2 qui soient plus longs que normalement.

Les caryotypes des deux parents sont normaux.

On peut donc émettre l'hypothèse qu'il s'agit d'une trisomie partielle pour un fragment de chromosome non déterminé.

Conclusion: ce remaniement du caryotype peut se symboliser ainsi: 46 XY ; 2q+ .

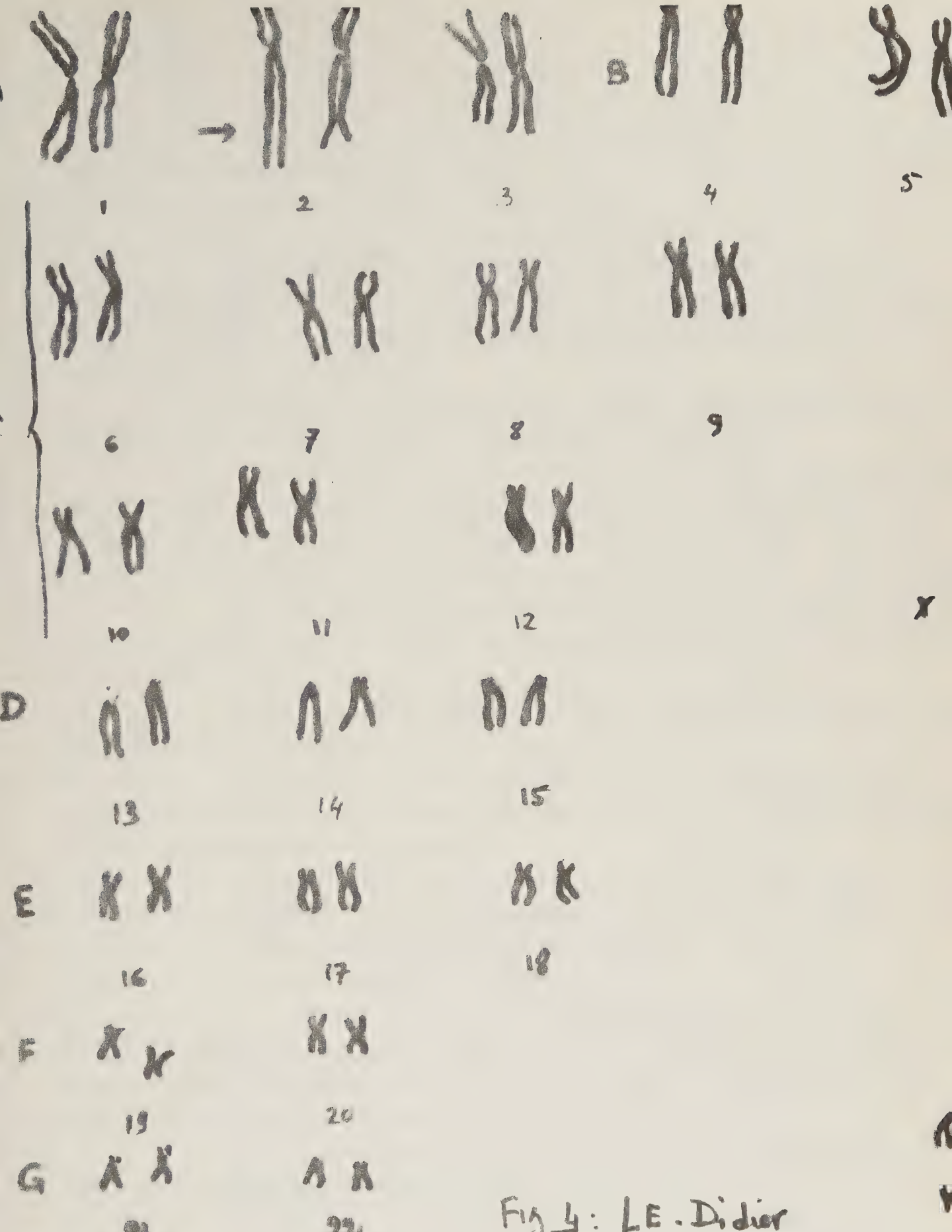


Fig 4 : LE. Didier

QUATRIEME OBSERVATION

BR...Christelle est née le 7.4.I969,et il n'y a aucun antécédent familial particulier,la grossesse semblant s'être déroulée normalement.On ignore si l'enfant est né à terme,son poids de naissance étant de I,280 Kg.

Le bilan cardiologique est orienté vers une cardiopathie de type shunt gauche-droit,avec hypertension pulmonaire.

L'aspect physique de l'enfant est ce qui frappe le plus à l'inspection.Tout d'abord,il existe une microcéphalie (périmètre crânien:3I cm).La face est déformée par un bec de lièvre bilatéral, en "gueule de loup" et on remarque un hypertélorisme avec épicanthus

L'oreille est mal ourlée,mais de forme normale;le pavillon de l'oreille droite est irrégulier,mal ourlé,mais l'implantation est normale en hauteur.

A noter,qu'il n'y a pas de bourrelet à la racine du nez, ni d'hypoplasie frontale.

Au niveau des membres supérieurs,on remarque qu'à la main droite existe une syndactylie des deuxième et troisième doigts, et que la main gauche est bote.

Les deux pieds sont en varus,et au pied droit existe une ébauche de syndactylie des troisième et quatrième orteils.

L'enfant devait décéder le I5.4.I969.

L'examen anatomique montrait:

- pour le coeur:une communication interventriculaire haute;une persistance du canal artériel;une artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne;une bicuspidie valvulaire de l'aorte et de l'artère pulmonaire.

- pour les autres viscères,aucune anomalie n'était retrouvée,hormis un poumon droit paraissant bilobé.

CARYOTYPE (fig. 5)

On avait pratiqué 2 caryotypes à partir des leucocytes, (culture pauvre),et 4 autres après culture de prélèvement post-mor-

tem de tissu conjonctif.Sur chacun des 9 examens,on note la même anomalie:c'est-à-dire un des chromosomes du groupe E,et probablement un chromosome I7,a ses bras longs beaucoup plus longs que normalement.

Il s'agit d'une trisomie par translocation dont le chromosome surnuméraire est venu s'accoler au n° I7.La clinique est en faveur d'une trisomie I3 (sur la présence d'un bec de lièvre très fréquemment rencontré au cours de cette affection).

La trisomie n'est sans doute que partielle,mais importante.

Les parents ont une carte chromosomique normale.

Conclusion: il s'agit du caryotype suivant: 46,XX ;I7q+

Fig 5: BR. Christelle

CINQUIEME OBSERVATION

FO...Catherine est née le 27.II.I969.On ne retrouve aucun antécédent particulier parmi les ascendants.Un frère aîné de Catherine,âgé de 4 ans,présente un syndrome dysmorphique:les oreilles sont bas implantées,le thorax est en entonnoir,le cinquième doigt des deux mains s'implante très bas,et il existe un retard psychomoteur.Le coeur est cliniquement normal.

La grossesse de la mère se déroule normalement,et Catherine,née à terme,pèse 3 Kg,et a crié immédiatement.Ce sont: l'hypotrophie (3,I80 Kg à 2 mois),une cyanose discrète des extrémités et une dyspnée lors des repas,des oedèmes généralisés et un souffle systolique perçu sur toute l'aire précordiale qui font hospitaliser l'enfant dans le service du Docteur NOUAILLE.

L'exploration cardio-vasculaire met en évidence une communication interventriculaire avec hypertension pulmonaire;le cathétérisme montre un shunt de 2,6 volumes dans le ventricule droit et une égalité de pression dans l'aorte et l'artère pulmonaire.

Par ailleurs,on remarque un retard psychomoteur,puisqu'un quotient intellectuel est évalué à 62 à l'âge de 6 mois.

Le faciès de l'enfant est assez particulier:on note une obliquité anti-mongoloïde des yeux,un hypertélorisme et un micrognathisme,la racine du nez est aplatie.Les oreilles sont de morphologie normale mais asymétriques,implantées bas,et la droite est plus grande et plus basse que la gauche.

Le reste de l'examen somatique ne révèle aucune autre anomalie.

On a pratiqué un examen dermatoglyphique qui a montré:

I)EMPREINTE PALMAIRE = PAUME GAUCHE

-Indice de transversalité = 26

-Pas de triradius axial mais une large arche radiale hypothénarienne

-Absence de figure thénarienne

-Absence de pelote

-Les deux plis de flexion (distal transverse et proximal transverse) sont un peu écourtés,et distants l'un de l'autre sur toute leur longueur.

EMPREINTE PALMAIRE =PAUME DROITE

-Indice de transversalité = 3I

-Triradius axial en position t' et largement rejeté du côté ulnaire (situé dans l'axe du 5ème doigt)

-Pli palmaire transverse

-Pas de dessin sur l'hypothénar ni sur le thénar

-Les triradius sous digitaux a et b sont assez éloignés du bord de la main,principalement le triradius sous digital a.

II)EMPREINTE PLANTAIRE = PIED GAUCHE

-Les crêtes semblent se diriger du côté tibial

Boucle calcanéenne tibiale

-Le triradius P est assez distal

-On ne distingue pas de triradius digital sur cette empreinte

-Pauvreté des images plantaires

EMPREINTE PLANTAIRE = PIED DROIT

-Les crêtes semblent se diriger du côté tibial

-Boucle calcanéenne tibiale

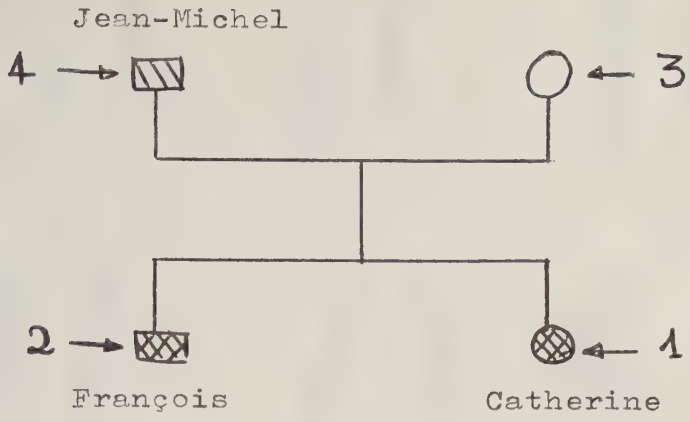
-Le triradius P est assez distal

-On ne distingue pas de triradius digital sur cette empreinte

-Pauvreté des images plantaires.

A l'heure où nous faisons ce travail,Catherine est toujours vivante,très hypotrophique:à 6 mois,elle pèse 4,300 Kg et mesure 55 cm,mais ne présentant aucun signe de défaillance cardiaque.

CARYOTYPE



I) :Sur les II caryotypes et les 8 photographies pratiqués, on retrouve la même anomalie,à savoir qu'il n'y a que trois chromosomes du groupe G,et que le 4° de ce groupe est un chromosome que l'on pourrait classer dans le groupe F (fig. 6).

2) :Les mêmes remaniements de caryotype ont été retrouvés chez le frère de Catherine (8 caryotypes et I2 photographies faits) (fig . 7).

3) :La carte chromosomique de la mère est normale.

4) :La carte chromosomique du père (I2 caryotypes faits) met en évidence une translocation entre un fragment de bras court d'un chromosome du groupe B (peut-être le chromosome n° 5) et un chromosome du groupe G fig .8).Cette translocation est évidemment balancée puisque l'on ne note aucune anomalie somato-psychique chez lui.Il n'y a pas eu d'étude autoradiographique pour identifier le chromosome atteint de délétion.

Conclusion: on peut symboliser le caryotype de Catherine par: 46, XX; G- , F+;
et celui de son père par: 46, XY; (Bp- , Gp+).

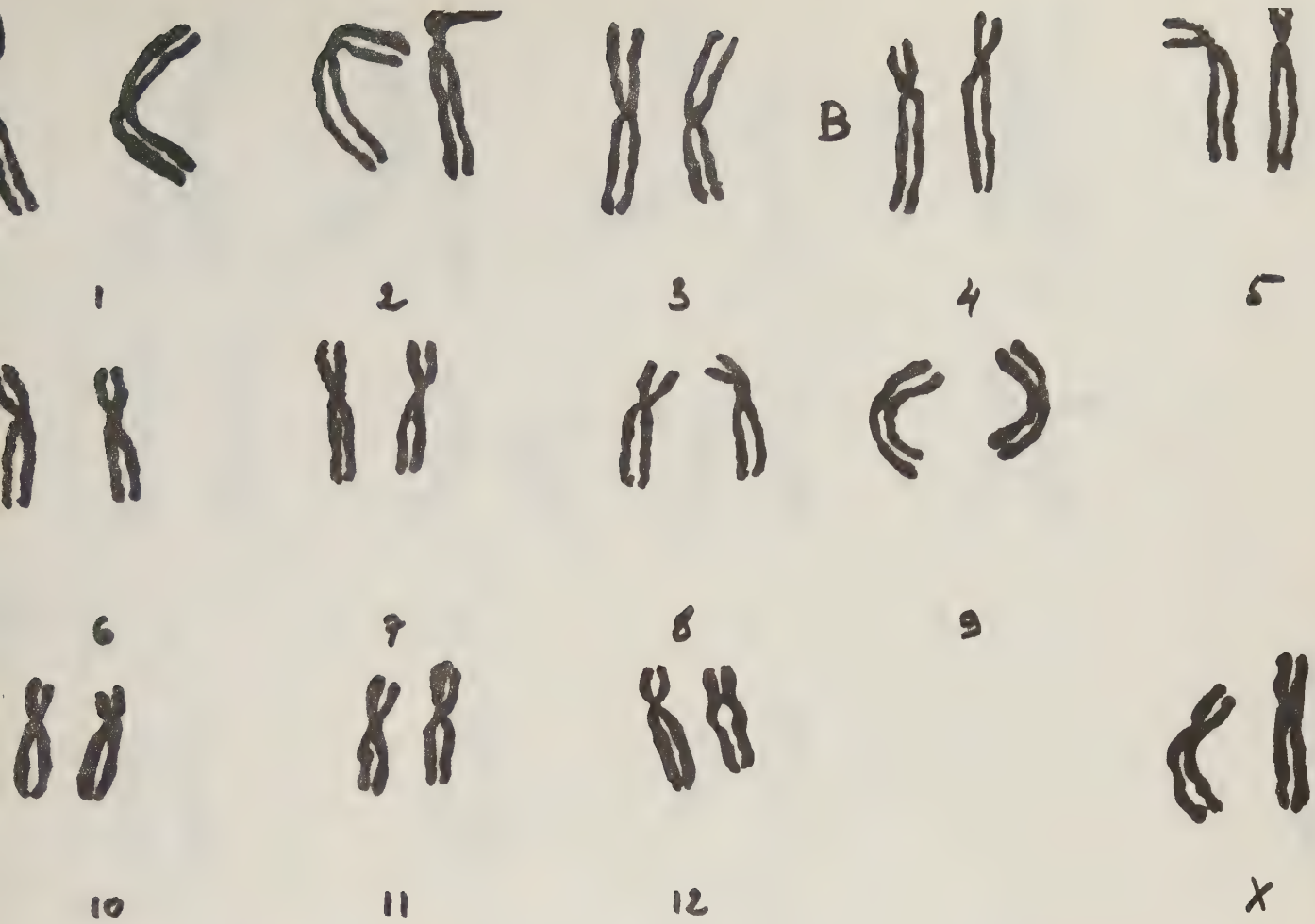


Fig 6 : FO. Catherine

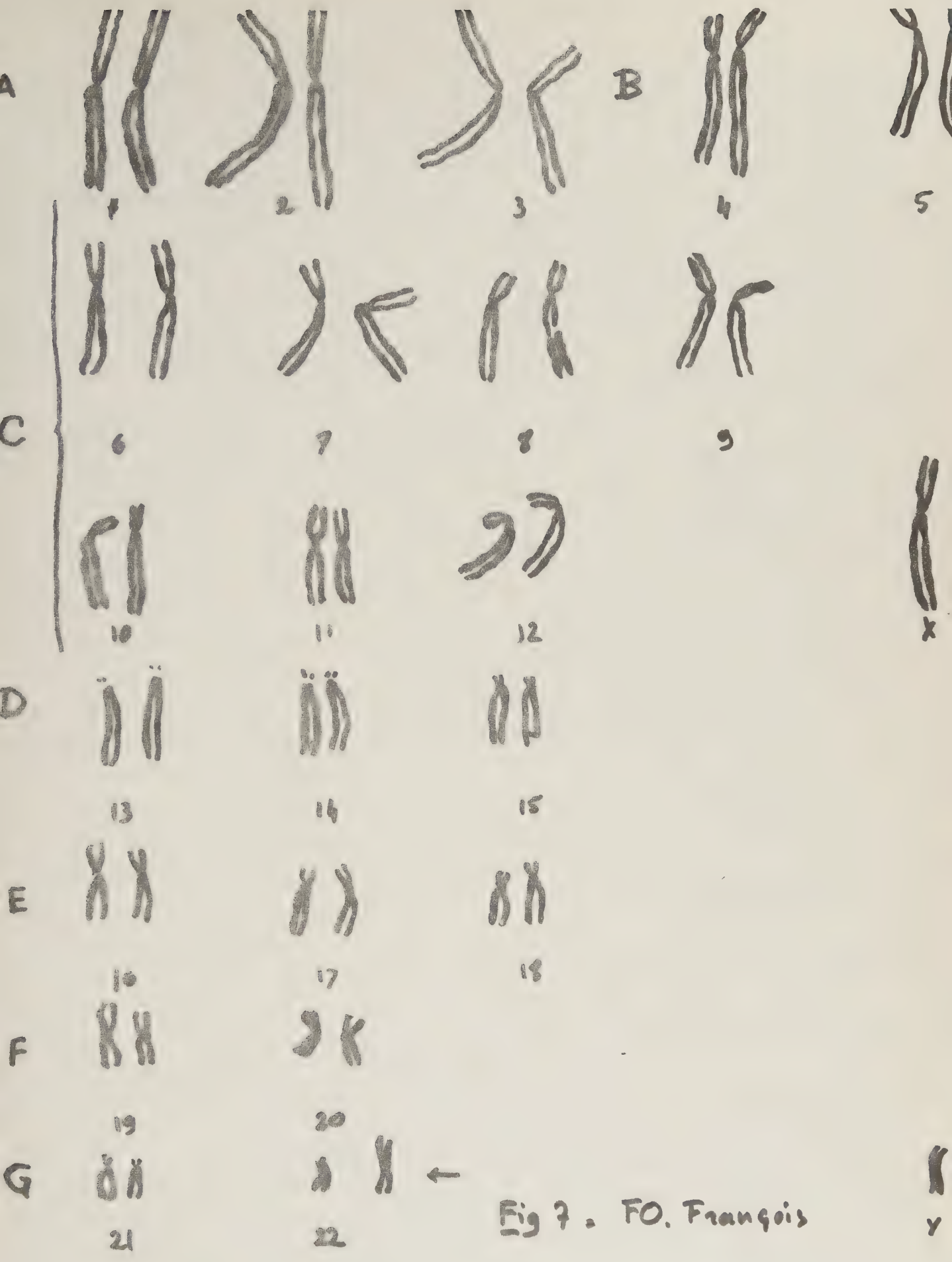


Fig 7. FO. François

SIXIEME OBSERVATION

BI...Patricia est née le I3.2.I960,premier enfant de parents jeunes (mère de I9 ans,père de 23 ans),bien portante et sans aucun antécédent familial particulier.

La grossesse et l'accouchement à terme se sont déroulés normalement.Le poids de naissance est de 2,720 Kg.

L'aspect polymalformatique de Patricia est assez remarquable.En effet,c'est un enfant hideux,au faciès lunaire et au corps hirsute.Les cheveux sont abondants et fins.Un duvet recouvre les tempes et les joues.Il existe une microcéphalie (périmètre crânien de 29,5 cm),avec un front plat et fuyant,dépourvu de saillie orbitaire,une protubérance occipitale et des pariétaux saillants,le nez et la lèvre supérieure forment comme un promontoire au milieu du visage.La base du nez est aplatie,et les orifices narinaires regardent en avant,en bas et en dehors.Les plis naso-géniens sont particulièrement accentués.

A l'intérieur de la bouche,dont les lèvres sont en "accent circonflexe",il existe une voûte palatine profonde et une luette bifide.Le menton est petit et fuyant.

Les fentes palpébrales ont une obliquité mongoloïde avec un hypertélorisme.

Les oreilles ont une insertion basse et large puisque celle-ci remonte jusqu'au pôle supérieur du pavillon.

Le cou est court,présentant une ébauche de ptérygium-coli et recouvert,en arrière,par un duvet.

Le tronc est de morphologie générale normale (périmètre thoracique:30 cm),mais les mamelons sont trop latéraux et hypoplasiques.Le dos,sur la ligne médiane,le pourtour des mamelons et les flancs,sont recouverts d'un fin duvet.Les organes génitaux externes sont faits de deux grandes lèvres non symétriques (la grande lèvre droite est plus importante que la gauche);de consistance ferme, on ne palpe pas de noyau pouvant faire penser à un testicule.

Les membres sont courts,recouverts sur leur face postérieure d'un abondant duvet.Les pouces des mains ont une implantation haute.Le pouce gauche est large et son ongle est convexe,aplati dans sa partie médiane.Le pouce droit est normal.Il existe un pli palmaire transverse médian à droite,et non à gauche.

Le membre inférieur droit est beaucoup plus grêle que le gauche.Les cuisses sont trapues.

Les implantations des deux premiers orteils sont séparée de 2 mm.Il existe une discrète clinodactylie,concave en dehors,des deuxièmes orteils.Sur le dessus du pied,on note un petit pli cutané en haut et en dehors,naissant juste en dedans du second orteil.

Au point de vue neurologique,il y a peu de mouvements spontanés,l'attitude de l'enfant étant toujours la tête rejetée en arrière.Le cri est plaintif et faible.

L'examen des réflexes montre:un grasping présent aux mains,absent aux pieds;un premier temps du signe de Moro normal,le second étant à peine ébauché;la marche automatique et l'enjambement sont absents;les réflexes ostéo-tendineux,le regard et le tonus musculaire sont normaux.

Les examens biologiques (en particulier la chromatographie des acides aminés),sont normaux.Les radiographies de squelette mettent en évidence un retard de la maturation osseuse.

Dans les jours qui ont suivi son hospitalisation,l'enfant est devenu dyspnéique,une discrète cyanose et un oedème généralisé sont apparus.Le bilan cardio-vasculaire permet de penser à un canal atrio ventriculaire.

Quelques semaines plus tard,Patricia fait des infections pulmonaires à répétition,avec apnée et cyanose,et meurt de défaillance cardiaque le 3I.5.I969.

La vérification anatomique montre:

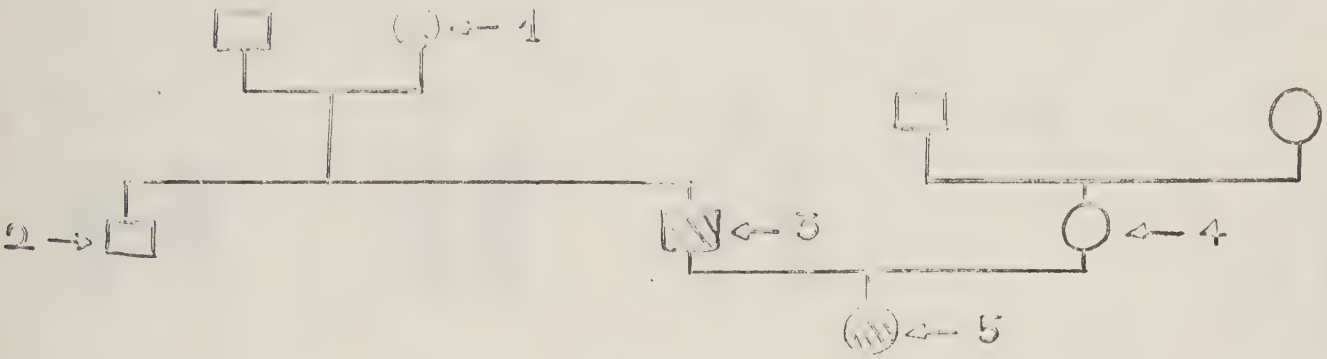
- pour le coeur: 2 petites communications inter-auriculaires,une communication inter-ventriculaire et la persistance du canal artériel;
- les reins ont un bassinet et un uretère double;
- les autres viscères sont normaux.

L'examen histologique n'apporte aucune précision de plus

CARYOTYPE

Il y a eu 14 caryotypes étudiés et 10 photographies faites. Partout on retrouve la même anomalie à savoir qu'un chromosome 3 a la taille d'un chromosome du groupe 2. Les autres chromosomes sont normaux. (fig. 9)

On a pu pratiquer des caryotypes à d'autres membres de la famille de Patricia. L'échantillonnage est résumé sur le dessin suivant:



——→ : caryotypes pratiqués

(II), (IV) : caryotypes anormaux

La mère de Patricia (n° 4) a un caryotype normal.

Son mari, le père de Patricia, (n° 3), présente un remaniement structural probable entre un chromosome du groupe A et un chromosome du groupe C. En effet, un chromosome du premier groupe (probablement un 3) a les bras courts plus petits que ceux de l'autre, alors qu'un chromosome du groupe C (un 8 probablement) a des bras très longs.

Son frère (n° 2), oncle de Patricia, à un caryotype normal.

Cette anomalie est retrouvée chez la mère (n° I) des sujets précédents (fig. I0).

Donc, on est en droit de penser qu'il s'agit d'une translocation balancée, entre les groupes A et C (entre un 3 et un 8, chez le père et la grand-mère).

On peut donc écrire la carte chromosomique:

-46, X X ; t(Ap- , Cq+)

-et 46, X Y ; t(Ap- , Cq+).

Quant à Patricia, ses chromosomes du groupe C sont normaux. Pour elle, il s'agit d'une monosomie partielle d'un bras d'un

chromosome 3,puisque ses chromosomes 8 sont normaux.

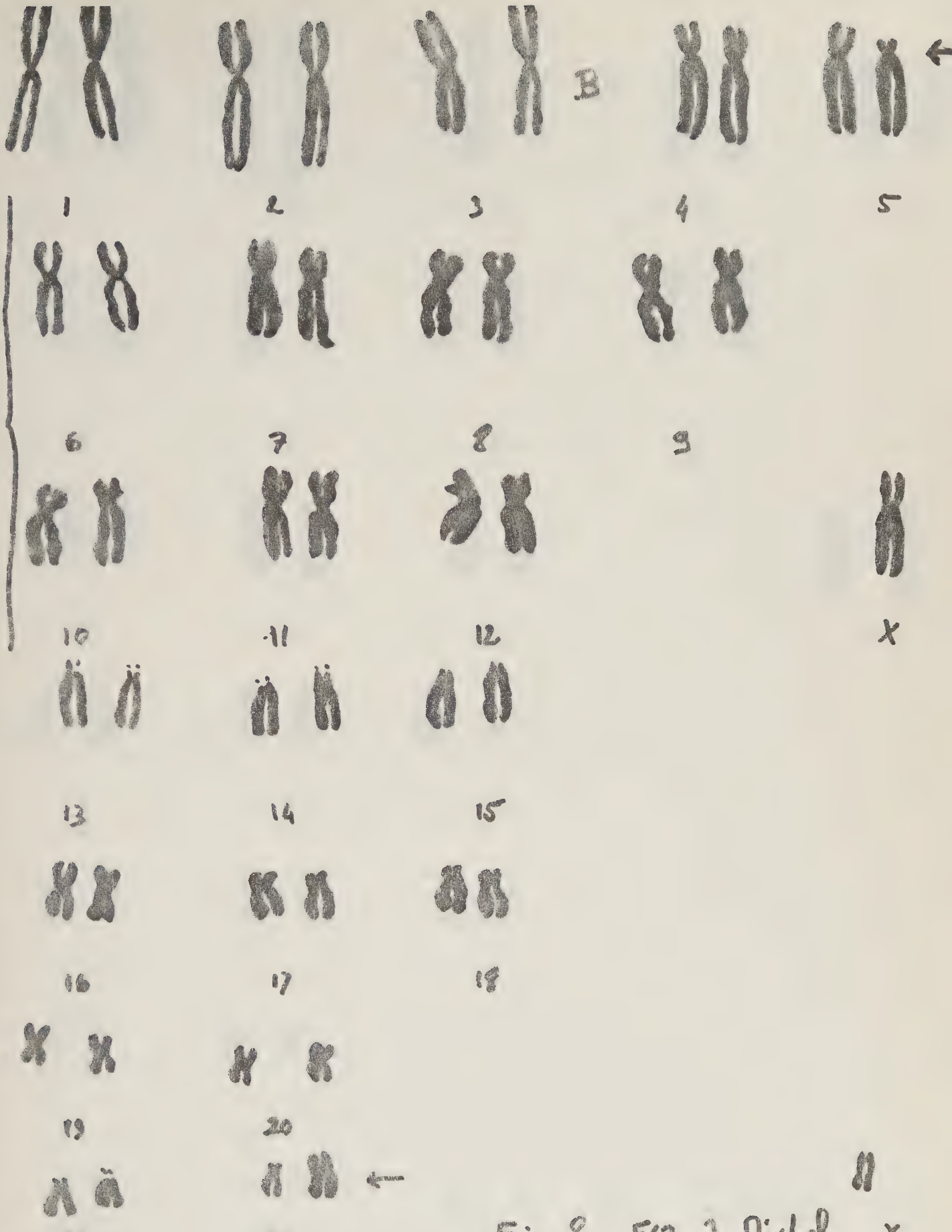


Fig 8: FO. J. Nickel

Fig. 9 : Bi. Patricia

Fig. 10 : Bi. Marie. Simone

D I S C U S S I O N

DE LA NATURE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES RENCONTREES

Nous venons de voir, dans le chapître précédent, six remaniements chromosomiques particuliers.

Comparons maintenant nos résultats avec ceux trouvés par certains auteurs ayant étudiés des semblables aux nôtres.

Reprenons chacune de nos observations avec l'anomalie trouvée.

1° observation : un remaniement de structure entre deux éléments du groupe E (entre un chromosome 16 et un chromosome 18 probablement). SASAKI (72), ANDERS (1), MOORES (52), GERMAN (24) et EMERIT (15), notent des variations de grandeurs, soit des bras courts, soit des bras longs du chromosome 16.

Pour SASAKI, les anomalies (surtout les délétions) du chromosome 16 seraient dûes à des irrégularités de condensation des bras longs pendant la mitose. Selon JACOBS (29), l'association d'une malformation et d'une anomalie de structure du chromosome 16 ne serait qu'une coïncidence.

Notre observation semble mettre en évidence une "translocation" entre deux chromosomes, ce qui diffère de ce que l'on a pu décrire concernant les nombreux aspects à la limite du normal concernant le chromosome 16.

2° observation : un grand chromosome Y, en mosaïque, non retrouvé chez le père.

Aucun des auteurs consultés ne mentionne une anomalie similaire portant sur le chromosome Y.

3° observation : un bras long d'un chromosome 2 est plus long que normalement.

Ce remaniement fait penser qu'il s'agit d'une trisomie partielle pour un chromosome non déterminé.

EMERIT et coll. signalent une inversion péri-centrique d'un chromosome 2 chez un garçon polymalformé et dont la cardiopathie était une sténose pulmonaire.

4° observation : un chromosome 17 a ses bras longs également plus longs que normalement.

Les anomalies ou variations concernant le chromosome 17 rencontrées dans les autres publications portent surtout sur la forme des bras courts (EMERIT 15, GERMAN 24). Aucune ne mentionne un allongement d'un bras long.

5° observation : un seul auteur signale le même remaniement, à savoir qu'il y a 5 chromosomes de la taille des chromosomes du groupe F, et de ce fait il n'y a que 3 chromosomes pour constituer le groupe G.

L'enfant que décrit DAHL (11) était polymalformé, et sa cardiopathie était complexe (vaisseaux retro-oesophagiens, persistance de canal artériel, retour veineux pulmonaire anormal et aorte à droite).

On ne fera que noter, car le problème est différent, les observations de KOULISCHER (33) et de VIANELLO (81) à propos des trisomies 22. MENUT (49) et coll. posent le même problème à partir d'une de leur observation.

6° observation : un des chromosomes 3 est de la taille et de forme identique à un chromosome 2. Nous avons pensé qu'il pourrait s'agir d'une monosomie partielle d'un chromosome 3.

Le seul cas que nous pouvons comparer au notre est celui de GROUCHY (25) et coll. Cet enfant polymalformé, avec dextrocardie, simple, avait un caryotype montrant une trisomie C partielle par translocation t(Cp- ; Bq +).

DE LA FREQUENCE DES ABERRATIONS CONGENITALES PARMI LES CARDIOPATHIES CONGENITALES

Nous devons maintenant essayer de comparer nos résultats numériques avec ceux de quelques publications consultées.

Pour cela, nous avons sélectionné cinq auteurs dont le matériel d'étude se rapproche le mieux du nôtre, et leurs publications les plus récentes. Ce sont : SASAKI et coll. (72), MOORES et coll. (52), EMERITet coll. (15), ROHDE (68), GERMAN et coll. (24), et DAHL (11).

Si la fréquence des cardiopathie congénitales dans la population normale est estimée être voisine de 0,5% (JACKSON : 28) à 0,7% (LAMY : 40), la fréquence des aberrations chromosomiques est difficilement appréciable du fait de la complexité des examens à pratiquer. Selon TURPIN et LEJEUNE, elle serait de 1% (IN BERGER : 3) d'environ 0,9% selon COURT-BROWN. Les statistiques de SERGOVITCH qui donne le chiffre de 0, 48% (74) et de RATCLIFFE (66)avec 0,6% nous semblent assez significatives car elles portent sur un grand nombre d'enfants vus à la naissance.

Quant à la fréquence de l'association des deux morbidités entre elles, EMERIT et coll. (15) l'apprécient à 3 - 5% pour leur étude personnelle.

Comparons maintenant les résultats donnés par les six auteurs de référence et de notre propre étude.

Rappelons tout d'abord notre matériel d'étude.

Celui-ci est constitué de 800 enfants atteints de cardiopathies congénitales hospitalisés entre 1968 et 1969, parmi lesquels 80 caryotypes ont été pratiqués selon les critères précédemment donnés.

Les enfants porteurs d'une trisomie 21 ont été volontairement éliminés étant donné la relative facilité avec laquelle ont peut faire le diagnostic clinique de ce syndrome.

Parmi les 80 enfants sélectionnés il y avait 67 caryotypes normaux, mais 13 anomalies étaient retrouvées :

- 5 trisomies 18,
- 1 trisomie 13,
- 1 syndrome XX chez un mâle,
- 6 remaniements particuliers.

Cela nous donne environ 17% d'anomalies sur l'ensemble des caryotypes pratiqués.

Mettons maintenant ces chiffres à côté de ceux avancés par les auteurs consultés.

SASAKI : 11 anomalies retrouvées (dont 2 trisomies 21) sur 22 sujets examinés, soit 50%.

MOORES : 6 anomalies non courantes parmi 250 caryotypes étudiés, soit 2%.

ROHDE : 21 anomalies (dont 11 trisomies et syndromes connus) sur 68 cas étudiés, soit 33%.

EMERIT : 39 aberrations connues, et 16 anomalies mineures, soit 3 à 5%.

ANDERS : après avoir éliminé les syndromes bien connus ne trouve aucune anomalie majeure sur 156 observations. Cependant 5 petites anomalies sont notées, soit 4%.

GERMAN : sur 35 sujets 4 étaient porteurs d'un remaniement mineur (d'ailleurs anomalies familiales), soit 11%.

DAHL : sur 100 caryotypes, l'auteur trouve 18 aberrations chromosomiques dont 16 connues, soit 18%.

Que devons nous penser de ces chiffres ?

a) - Il nous faut tout d'abord remarquer la diversité des résultats. Entre 6 anomalies sur 250 (MOORES) et 11 anomalies sur 22 (SASAKI), notre étude se situe entre les deux avec 13 anomalies sur 80 caryotypes.

Mais il est nécessaire de faire remarquer deux choses :

- Beaucoup d'auteurs éliminent sans les étudier les syndromes bien connus et reconnus cliniquement (les trisomies par exemple). - Les modes de recrutement des sujets examinés sont très différents d'un auteur à un autre.

A BICETRE, nous nous sommes intéressés uniquement à des nourrissons, les âges allant de 1 jours à 11 mois.

DAHL nous donne à la fois, des résultats intéressant des nourrissons et des adultes.

Pour les autres publications l'âge minimum est de trois ans.

b) - Il n'y a que relativement peu de cas étudiés. La seule enquête donnant un chiffre élevé de caryotypes est celle d'EMERIT (avec 275). Mais du fait du mode de recrutement particulier des individus considérés, (tous atteints de cardiopathies congénitales) il est normal que l'échantillonnage soit moins grand que celui de SERGOVICTCH (plus de 2000 cas) ou de RATCLIFFE (3500 cas) qui s'adresse à un lot de tout-venant parmi une population sans distinction particulière.

Il est donc impossible de tirer une conclusion valable sur une population restreinte.

c) - Les critères qui font pratiquer un caryotype aux sujets observés ne sont pas les même pour tous.

A BICETRE, ainsi que EMERIT, on n'a pratiqué les cartes chromosomiques qu'aux sujets cardiaques polymalformés. Mais EMERIT et coll. étendent les indications aux enfants dont un des collatéraux est lui aussi atteint d'une malformation cardiaque.

DAHL pratique un caryotype systématique à 100 sujets porteurs d'une cardiopathie congénitale certaine,dont 34 au-dessous de I an.

ANDERS,MOORES et SASAKI ont eu la même démarche intellectuelle.

GERMAN et coll. s'occupent uniquement des enfants ont un des membres de la famille est également cardiaque de naissance.

ROHDE quant à lui s'est intéressé aux polymalformations dont un certain nombre avait une cardiopathie congénitle (68).

En conclusion,après ce que nous venons de remarquer, l ne nous est pas permis d'avancer quoi que ce soit comme chiffre donnant une idée de la responsabilité des aberrations chromosomiques au cours des cardiopathies congénitales.

En prenant les chiffres extêmes de nos références, n peut à la rigueur dire que celles-là sont dans 3 à 33 % des cas esponsables - ou suspectées - de celles-ci.Mais encore une fois es chiffres n'ont aucune valeur en dehors des critères variables ui ont présidé à l'établissement du caryotype.

DE L'ETIOLOGIE DES CARDIOPATHIES CONGENITALES

Nous ne pouvons pas terminer ce travail sans dire
mot sur les causes des malformations cardiaques.

Nous avons vu au cours de nos recherches les dif-
rents facteurs qui ont pu être mis successivement en accusation.

La rubéole est unanimement admise comme étant une
use des malformations cardiaques,mais elle n'explique qu'un petit
t de cas.

Nous avons vu également que l'hérédité intervenait
ur une faible part seulement.Le fait que l'on ait prouvé que
rtains types de cardiopathies soient héréditaires ne prouve pas
origine génétique de celles-ci (WARKANY).

Selon CAMPBELL (in JACKSON:28),le mode récessif
s malformations serait de loin le plus fréquent et l'auteur con-
dère l'apparition des malformations comme étant le résultat d'un
raumatisme "environnant".

LAMY et coll. (40) considèrent eux que les deux
iologies (génétique et non génétique) se partagent la responsa-
lité selon les lésions spécifiques considérées.

La tendance actuelle est de penser que les cardio-
thies congénitales ont une origine multifactorielle (Mc KUSICK:47).

Pour NORA (57) qui s'étonne que les vrais jumeaux
aient pas toujours la même malformation,l'environnement aurait
rôle non néglifeable.Ce dernier permettrait ou non l'action
s gènes prédisposant aux anomalies.

Un dernier mot nous permettra de regarder l'avenir.

Le nombre des trisomies décrites reste extrêmement
re,eu égard au nombre d'ensembles malformatifs existants.Certains
nt sûrement léthaux,et l'analyse des produits expulsés dans les
ortements spontanés vient confirmer cette idée.Selon THOMSON(77),
% des avortements auraient une cause génétique,5I % selon BOUE
).

L'extension du caryotype comme examen de routine, devrait permettre une meilleure connaissance des anomalies dangereuses parce que silencieuses chez certains individus, à savoir les translocations balancées.

Cette connaissance, associée à celle que l'on peut avoir en examinant les cellules du liquide amniotique, pourrait permettre de rassurer les couples anxieux sur leur produit de conception.

Mais ceci est une autre histoire...

C O N C L U S I O N S .

Nous avons,au cours de ce travail,passé en revue les différentes étiologies reconnues ou soupçonnées à l'origine des cardiopathies congénitales.Il faut bien reconnaître qu'en dehors de la rubéole et de certaines cardiopathies familiales sans doute d'origine génique,le facteur responsable est rarement identifiable de façon certaine.Nous nous sommes attachés ici à celles qui paraissent le plus riche d'espoir d'être mieux connues,à savoir les aberrations chromosomiques.

Dans cette hypothèse de travail,nous avons pris en considération une population donnée,à savoir une population d'enfants atteints de cardiopathies congénitales et hospitalisés pour une mauvaise tolérance de leur cardiopathie dans le service de cardiologie infantile du Docteur NOUAILLE,à l'Hôpital PARROT.

La connaissance des travaux antérieurs nous avait appris que tout enfant atteint de cardiopathie congénitale,même familiale,avait un caryotype normal si d'autres éléments malformatifs n'étaient pas associés.C'est la raison pour laquelle - et aussi pour des considérations d'ordre matériel - un caryotype n'a été fait que chez 80 d'entre eux,qui attiraient l'attention par d'autres associations malformatives,parfois même et souvent seulement,par un aspect dysmorphique du visage.Ces enfants étant des nourrissons en bas âge, handicapés par leur malformation souvent cardiaque,souvent en insuffisance cardiaque ou en anoxie prolongée,toute tentative d'appréciation du Quotient Intellectuel nous a paru illusoire.

Nous avons bien sûr éliminé de cette étude tous les trisomiques 2I où un caryotype a été fait en cas de parents jeunes.Nous avons considéré dans un cadre séparé 5 cas de trisomie I8 et différentes anomalies gonosomiques connues,en particulier un cas de mâle XX,pour n'envisager que 6 cas de remaniements autosomiques particuliers.

Dans ces conditions,les anomalies observées ont été les suivantes:

- Un remaniement de structure entre deux éléments du groupe E. Les parents n'ont pas eu de caryotype.
- Un remaniement portant sur le chromosome Y,en mosaïque,chez un enfant dont le père a un Y de taille normale.
- Une augmentation de taille des bras longs du chromosome 2 alors que le caryotype des parents est normal.
- Une trisomie I3 partielle (vraisemblable) par translocation sur les bras longs d'un chromosome I7-I8.Le caryotype des parents est normal.
- Une translocation entre un des éléments du groupe G et une partie des bras courts d'un chromosome B.Un frère du proposant a la même anomalie.La translocation balancée a été retrouvée chez lepère.
- Une délétion partielle du chromosome 3,retrouvée chez le père et la grand-mère à l'état de translocation balancée avec un des éléments du groupe C.

Un chapitre a été consacré à la description clinique et paraclinique de ces différents cas.

Nous avons ensuite confronté nos résultats avec ceux d'autres auteurs qui avaient envisagé le même problème,mais souvent dans des conditions différentes,d'âge et de recrutement,si bien que les chiffres sont difficilement comparables.

Notre étude ne saurait avoir aucune valeur statistique,étant donnés les critères variables qui ont présidé à l'établissement du caryotype dans notre série,et aussi la variabilité du recrutement uniquement basé sur la gravité de la cardiopathie, puisque cette gravité était l'unique motif de l'hospitalisation.

Les observations que nous présentons concernent des anomalies rares et mal connues,car partielles:il s'agit toujours de remaniements de structure intéressant des fragments de relativement petites tailles.Nous n'avons pas eu la chance de retrouver dans notre lot deux cas identiques nous permettant d'individualiser un syndrome possible à reconnaître.

Connaissant les limites de la méthode,dans le cadre des techniques optiques actuelles,nous pensons qu'il est possible que d'autre remaniements de plus petite taille soient passés inaperçus,mais nous atteignons ici un problème plus général qui n'est pas spécial au matériel que nous avons utilisé.

Nous avons conscience de n'avoir que peu fait avancer le problème de l'étiologie des cardiopathies congénitales,dont

l'origine est complexe et multiple:on sait que des jumeaux,même univitellins,ont rarement tous deux une cardiopathie;que des jumeaux trisomiques 2I n'ont pas,non plus,tous deux une cardiopathie congénitale,et que quand elle existe,elle n'est pas toujours identique.

Notre but n'a été que de verser quelques éléments au dossier de la recherche de l'étiologie des cardiopathies congénitales.On savait déjà qu'un certain nombre d'entre elles étaient en rapport avec des aberrations chromosomiques,mais aussi qu'elles s'accompagnent alors d'un cortège dysmorphique,la cardiopathie n'étant alors qu'un des éléments d'un syndrome.Dans notre série,et uniquement en raison des critères qui ont présidé à leur mise en évidence,la cardiopathie était un élément prédominant dans la symptomatologie et dans la gravité du tableau clinique,puisque tous ces enfants étaient par définition hospitalisés en bas âge dans un service de cardiologie infantile.

oOo

BIBLIOGRAPHIE

1)-AIDERS (J.M), MOORES (E.C) et EMANUEL (R).
Chromosome studies in 156 patients with congenital heart disease.
Brit. Heart. J. 27:756,1965.

2)- BERG (J.M), CROME (L) et FRANCE (M).
Congenital cardiac malformations in mongolism.
Brit. Heart. J. 22:331;1960.

3)-BERGER (R).
Syndromes liés à une délétion autosomique.
Gaz. Med. Fr. 5:949; 1968.

4)-BERGER(R).
Fréquence des anomalies constitutionnelles.
Semaine Hop. 51:3267; 1969.

5)-BOCK(J.A),SANTESSON (B) et ZETTERVIST (P).
Association betwen congenital heart malformation and chromosomal variation.
ACTA. Ped.(Ups) 50:217; 1961.

6)- BOUE (J.G), et BOUE (A).
Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.
Presse Med. 78, P. 635; 1970.

7)- CABANNE(F), MICHIELS(R), DUSSERRE(P), BASTIEU(H), et JUSTRABO(E).
Trisomie 13 et lésion des gros vaisseaux de la base du coeur.
Ann. Ana.Path. Paris 12: 511, 1967.

8)- CASASOPRANA (A).
Contribution à l'étude du diagnostic différentiel entre la fibroélastose de l'endocarde et de la myocardite chez les enfants.
Thèse Paris 1967.

9)-CELERMAJER(J.M), BOWDLER(J.D) et COHEN(D.H).
Pulmonary stenosis in patients with the Turner phenotype in the male.
Amer. J. Dis. Child. 116:351, 1968.

10)-CLEMENT(R).
Malformations congénitales chez les enfants de femmes diabètiques.
Presse Médicale 72:2823,1964.

11)- DAUL(G).
Chromosomal conditions in congenital heart disease.
Acta Paed. Scand. 59:65, 1970.
12)-DURPEZ(A).
Les dysgenosomies mâles.
"Expension scientifique" Paris 1965.
13)- [illegible](R), NICHOLS(J), ANDERS(J.M), MOORES(E.C) et SOMERVILLE(J).
Atrioventricular defect. A study of 92 families.
Brit. Heart. J. 30-5; 645, 1968.
14)-[illegible](J), HARNESS(D.G), CALDERON(A.H),GROSSE(V.M),et WOLFF(O.H).
A new trisomic syndrome.
Lancet. 1:787, 1960.
15)-[illegible](I)), GROUCHY(J.de), VERNANT(P) etCORONE(P).
Chromosomal abnormalities and congenital heart disease.
Circulation. 36:C36, 1967.
16)-[illegible](I), [illegible](P), CORONE(P) et GROUCHY(J.de).
Malformations extracardiaques associées à des cardiopathies congénitales
Acta. Gen. Med. et Gen. XVI:27, 1967.
17)-FEID(R.M), O'CONNEL(E.J), STRECKLER(G.B) et WEIDMAN(W.M).
Etiologics factors in congenital heart disease.
Amer. J. Dis. Child. 115:552, 1968.
18)-FERGUSON-SMITH(M.A).
Chromosomes and human disease.
Progress in Med. Gen. 292; 1961.
19)-FRUHLING(L), KOPP(R), CACILLAUREIX(S), SURJUS(A) et FOUSSEREAU(S).
La myocardocardite fibroelastosique du nouveau né et du nourrisson.
Annales d'Ana. Path. 7: p 227; 1962.
20)-FUHRMAN(W).
congenital heart disease in sibships ascertained by two affected siblings.
Human Genetik. 6:1, 1969.
21)-GAUTIER(M).
Génétique et cardiopathies congénitales.
Coeur et Med. Int. 2:179; 1963.
22)- GAUTIER(M) et NOUAILLE(J).
Etude systématique du corpuscule de BARR chez 500 nourrissons atteints de cardiopathiescongénitale sévère.
Arc. Fr. Ped. 24:109; 1967.

23)-GAUTIER(M) et NOUAILLE(J).
2 cas de syndrome de KLINEFELTER porteurs de tétralogie de Fallot.
Soc. Fr. Ped. 21:761, 1964.
24)-GERMAN(J), EULERS(K.H) et ENGLE(M.A).
Familial congenital heart disease:
I. Genetic and environmental factors.
II. Chromosomal studies.
Circulation 34:503; 1966.
25)-GROUCHY(J.de) ROY(C), LACHANCE(R), EREZAL(J) et LAMY(M).
Trisomie partielle C par translocation t(Cp-;Dq+).
Arc. Fr. Ped. 24:858, 1967.
26)-GROUCHY(J.de) ,EMERIT(I),CORONE(P),VERNANT(P),LAMY(M) et SOULIE(P).
Inversion péricentrique probable du chromosome 2 et malformations congénitales chez un garçon.
Ann. Genet. 6: 21; 1963.
27)-GROUCHY(J.de),CAMIVET(J),CANLORBE(P),MANTEL(O),ROMICHE(P) et POITOUX(M).
Deux observations d'homme 46,XX;
Ann. Genet. 10:193, 1967.
28)-JACKSON(B.T).
The pathogenesis of congenital cardiovascular anomalies.
New Eng. J. Med. 279:80; 1968.
29)-JACOBS(P.A),PRUNTON(M)et COURT-BROWN(W.M).
Cytogenetics studies in leucocytes of the general population.
Ann. Hum. Genet. 27:353, 1964.
30)-JOHANSON(B.W) et SIEVERS(J).
Inheritance of atrial septal defects.
Lancet. 2:1224, 1967.
31) -JOSSO(M).
Le syndrome de Turner.
Gaz. Med. Fr. 5:1031, 1968.
32)-KAHN(C).
Les trisomies 13-15 et 16-18;
Thèse Nancy 1965.
33)-KOULISCHER(L),KULAKOVSKI(S) et MALHERBE(A).
Trisomie 22 possible chez un enfant polymalformé.
Arc. Fr. de Ped. 7, 1966.

34)-LADUR(B).
Etude étiologique de 1000 cardiopathies congénitales.
Thèse Paris 1964.
35)-LA CHAPELLE(A de),HORTLING(H),WENNSTRÖM(J),NIEMI(M) et JOHANSSON(C.J).
Two males with female chromosomes.
ACt. End. (Kbh) Supp. 100, 1965.
36)- LAFOURCADE(J).
Les trisomies autosomiques.
Gaz. Med. Fr. 5:931, 1968.
37)-LAFOURCADE(J), ROCQUET(L),CRUVEILLER(J),SARAUX(H),BERGER(R),
LEJEUNE(J),HUET de BAROCHEZ(Y) et TURPIN(R).
Aberrations chromosomiques et maladies humaines.
Soc. Med. Hôp. Paris. 114:383, 1964.
38)-LAMY(M).
Les maladies héréditaires.
"Que sais-je" PUF 1965.
39)-LAMY(M).
L' âge des parents exerce-t-il une influence sur la fréquence des malformations?
Revue Ped. 5:313; 1969.
40)-LAMY(M),GROUCHY(J de),et SCHWEISGUTH(O).
Genetic and non genetic factors in the etiologyof congenital heart disease.
Am. J. of Gen. 9:17, 1957.
41)-LEBLAY(J.C).
Cardiopathies du nourrisson. Etude étiologique sur 1000 cas.
Thèse Paris 1968.
42)- LEJEUNE(J), LAFOURCADE(J), BERGER(R) et RETHORE(M.O).
Cri du chat syndrome: current stage of investigation.
43)-LEJEUNE(J),LAFOURCADE(J),GROUCHYJ.de),BERGER(R),GAUTIER(M),
SALMON(C) et TURPIN(R).
Délétion partielle du bras court du chromosome 5 . Individualisation d'un nouvel état morbide.
Sem. Hôp. Paris 40:1069, 1964.
44)-LEJEUNE(J),GAUTIER(M),LAFOURCADE(J),BERGER(R) et TURPIN(R).
Délétion partielle du bras court du chromosome 5 . Cinquième cas de syndrome du cri du chat.
Ann. Gen. 7:7; 1963.

45)-LESBRE(R).
Traité de tératologie de l'homme et des animaux.
Paris 1924.
46)-LEWENFICZ(K),et WOZNAROWSKA(M).
Résultat des études cytogénétiques chez les enfants atteints de cardiopathies congénitales.
Ped. Pol. 43:1127, 1968.
47)-Mc KUSICK(V.A).
Genetical view of cardiovascular disease.
Circulation 30:326, 1964.
48)-MELEKIAN(B).
Les risques thérapeutiques pour l'embryon et le foetus.
Enc. Med. Chir. Pédiatrie. 52-52-1.
49)-MENUT(G),MALPUECH(G),RAYNAUD(E.J)et LAVIGNON(A).
Discussion entre trisomie 22 et trisomie autosomique partielle.
Journ. des Agr. 3:pl 31; 1970.
50)-MOLSTED-PETERSEN(L),TYNGSTRUP(I) et PEDERSEN(J).
Congenital malformation in new born infants of diabetic women.
Lancet. 1:1124, 1964.
51)-MONTELEONE(P.L) et FAGAN(L.F).
Possible X- linked congenital heart disease.
Circulation. 36:671;1969
52)-MOORES(E.C),ANDERS(J.M) et EMANUEL(R).
Inheritance of marker chromosomes from a cytogenetic survey of congenital heart disease.
Ann. of Hum. Gen. 30:77; 1966.
53)-NADLER(H.L).
Prenatal detection of genetic defects.
Journ. of Ped. 74:132; 1969.
54)-NERIISHI(S) et ARCHER(P.G).
Cytogenetic of the in utero exposed of Hiroshima and Nagasaki.
Lancet. 6:p.10 1968.
55)-NIELSEN(J),FRIEDRICH(V)et TSUBOI(T).
Chromosomes abnormalities in patients treated whith chlorpromazine and lysergide.
Brit. Med. J. 3: 634; L969.

56)-MOORMAN(J.A).
Hypertelorism with Turner phenotype.A new syndrome associated with congenital heart disease.
Amer. J. Dis. Child. 116343; 1968.
57)-MORA(J.J).
Multifactoriel inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart disease.
Circulation 38:604; 1968.
58)-MORA(J.J),Mc NAMARRA(D.G),et CLARKE-FRASER(F).
Hereditary factors in atrial septal defects.
Circulation. 35:448; 1967.
59)-MOUAILLE(J) et GAUTIER(M).
Les malformations cardiaques dans le mongolisme.
Revue Prat. 14:33; 1964.
60)-OKADA(R),JOHNSON(D) et LEV(M).
Extracardial malformations associated with congenital heart disease.
Arc. Path. Amer. 85:649; 1968.
61)-PATAU(K),THERMAN(E),SMITH(D.W) et DEMARS(R.I).
Trisomy of chromosome 18 in man.
Chromosoma 12: 280; 1961.
62)-PATAU(K),SMITH(D.W),THERMAN(E),INHORN(S.L)et WAGNER(H.P).
Multiple congenital anomalies caused by an extra autosome.
Lancet. 1:790; 1960.
63)-POUMAILLOUX(M).
Anomalies génétiques et malformations cardiovasculaires.
Enc. Med.Chir. Coeur.47. 1.
64)-PRICE(W.N).
The electrocardiogram in males with the extra Y chromosome.
Lancet. 1:1106; 1968.
65)-PUTELAT(R),OLIVIER(C)et BERLOT(A.M).
Le syndrome tétraplo X .
Gaz. Med. Fr. 5:1049; 1968.
66)-RATCLIFFE(S.G),STEWART(A.C),MELVILLE(M.M)et JACOBS(P.A).
Chromosome studies in 3.500 new-born male infants.
Lancet.1;121; 1970.

67)-RAVINA(J.H).
Maladies à virus et grossesse.
Presse Med. 73:3137; 1967.
68)- ROHDE(R.A).
Chromosomes in heart disease.
Circulation. 34:484; 1966.
69)-ROUQUETTE(C).
Enquête prospective portant sur 20.000 femmes enceintes.
Concours médical. 92-28:6133; 1970.
70)-ROWE(R.D) et UCHIDA(I.A).
Cardiac malformations in mongolism.A prospective study of 184 mongoloïd children.
Am. J. Med. 31:726; 1961.
71)-SANCHEZ-CASCOS(A).
Chromosome study in congenital cardiopathy.
Arc. Inst. Car. Mex. 34:377; 1964.
72)-SASAKI(M.S),MAKINO(S) et KAJII(J).
Chromosomal aberration in congenital cardiovascular disorder in man.
Proc. Jap. Aead. 39:394; 1963.
73)-SCHMID M(W).
Satellites on the long Y chromosome arm: a familial Y/autosome translocation in man.
Cytogenetics 8:415; 1969.
74)-SERGOVITCH(F),VALENTINE(G.H),CHEN(A.T.L),KINCH(R.A.H)et SMOUT(M.S
Chromosome aberration in 2.159 consecutive new-born babies.
New Eng.J. Med. 280:851; 1969.
75)-SHIVE(R.J),HARE(W.C.D) et PATTERSON(A).
Chromosome studies in dogs with congenital cardiac defects.
Cytogenetics 4:340; 1965.
76)-THERKELSEN(A.J).
Sterile male with the chromosome constition 46/XX.
Cytogenetics 3:207; 1964.
77)-THOMSON(H).
Abnormalities of autosomal chromosomes associated with human diseases
Amer. J. Med. 250:718; 1966.
78)-TURPIN(R) et LEJEUNE(J).
Les chromosomes humains.
Gauthiers-Villars Paris:1965.

79)-UCHIDA(I.A),HOLMIGA(R)et LAWLER(C).
Maternal radiation and chromosomal aberration.
Lancet. 2:1045; 1968.
80)-VERHANT(P),COROME(P),GROUCHY(J de),GENNES(J.C de)et EMERIT(I) .
Le coeur dans le syndrome de TURNER.
Arc. Mal. Coeur. 6:850; 1966.
81)-VIANELLO(M.G),CINQUE(N.A)et LOIODICE(G).
Malformazioni multiple congenite in un bambino portatore di un extra cromosoma.
Pathologica. 58:537; 1966.
82)-WALBAUM(R).
La trisomie 13.
Conc. Med. 90:5111; 1968.
83)-WARKANY(J).
Etiologics factors congenital heart disease.
Comm. personnelle. 1960.
84)-WARKANY(J),PASSARGE(E) et SMITH(L.B).
Congenital malformation in autosomal trisomy syndrome.
Am. J. Dis. Child. 112:502; 1966.
85)-WEIL(M.W) et ALLENSTEIN(B).
Report of congenital heart disease in five members of one family.
New Eng. J. Med. 265:661; 1961.
86)-EBERLE (P) et BEUREN(A.J).
Chromosomes studies in patients with supravalvular aortic stenosis.
Lancet. 2:438; 1963.

Vu, le président de thèse:

Professeur ROYER.

Vu, le Doyen de la Faculté:

Professeur FREZAL.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris: